

ACTUALITES PHARMACEUTIQUES



**Volume 54, Issue 549, Pages 1-64
(October 2015)**



[LEMONDEDESPHARMACIENS](http://LemondedesPharmaciens)



[LEMONDEDESPHARMACIENS](https://www.facebook.com/LemondedesPharmaciens)



[#LemondedesPharm](https://twitter.com/LemondedesPharm)

Les nouveaux diplômés sont-ils prêts pour affronter le comptoir de l'officine ?



© Jacques Buxeraud

Jacques BUXERAUD
Professeur des Universités,
professeur de chimie
thérapeutique

Faculté de pharmacie,
2 rue du Docteur-Marcland,
87025 Limoges cedex, France

Chaque année, à partir du mois de juillet et tout au long du deuxième semestre, les étudiants fraîchement diplômés, "thèses" ou non, se retrouvent derrière le comptoir pour y exercer leur profession. Si vous les interrogez, beaucoup vous diront qu'une certaine appréhension les habite, même si, pour la plupart, il ne s'agit pas de leur première expérience. Les connaissances qu'ils ont acquises à l'université sont solides, vastes et complètes et, heureusement, le stage de sixième année les a théoriquement transformés en des pharmaciens compétents qui doivent savoir mettre en confiance le patient. Mais voilà, il leur faut répondre aux questions précises des clients, puis conseiller judicieusement et efficacement, sans droit à l'erreur. Certes, il convient d'avoir de l'assurance au comptoir mais il faut être conscient de ses limites et, un certain doute, un certain questionnement sont indispensables et évitent probablement de commettre des erreurs. Les études de pharmacie sont-elles formatrices ? Oui, sans hésiter. Depuis plusieurs années déjà, les programmes se sont adaptés aux nouvelles missions du pharmacien, en privilégiant tout ce qui est du domaine du conseil et du dialogue avec le patient. Il a été donné une place importante à l'acquisition du savoir-faire par rapport aux connaissances théoriques qui n'ont pas été, du reste, négligées pour autant. Il faut bien se lancer un jour ; c'est en exerçant au comptoir que l'on devient un bon pharmacien. Alors faisons confiance aux jeunes diplômés, accueillons-les avec bienveillance dans les officines et jouons à fond notre rôle de "coach" pour qu'ils puissent s'épanouir et assurer au mieux leur mission de santé publique. Ainsi, nous aiderons la profession à grandir, à s'épanouir et à se pérenniser. ▶

Adresse e-mail :
jacques.buxeraud@unilim.fr
(J. Buxeraud).

Déclaration d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir
de conflits d'intérêts en relation
avec cet article.



Édité par Elsevier Masson SAS Société par actions simplifiée à associé unique, au capital social de 47 275 384 euros • RCS Nanterre 542 037 031

Siège social : 62, rue Camille-Desmoulins, 92130 Issy-les-Moulineaux • Actionnaire unique : Elsevier Holding France SAS • Standard : 01 71 16 55 00 • Tél. : composer le 01 71 16 suivis des quatre chiffres de votre correspondant

Rédacteur en chef et président du comité de rédaction

Jacques Buxeraud, Professeur des Universités, Chimie thérapeutique, Faculté de Pharmacie, 87025 Limoges, France
jacques.buxeraud@unilim.fr

Rédacteur en chef adjoint

Sébastien Faure, Professeur des Universités, Pharmacologie, Faculté de Pharmacie, 49045 Angers, France

Comité scientifique

• François-André Allaert, Professeur, Chaire d'évaluation des allégations de Santé & Cen Nutriment, 21000 Dijon, France

• Francis Comby, Maître de conférences des Universités, Chimie thérapeutique, Faculté de Pharmacie, 87025 Limoges, France

• Marianne Le Reste, Docteur en Pharmacie, Conseiller scientifique en odontologie, 75002 Paris, France

• Annelise Lobstein, Professeur des universités, Laboratoire de pharmacognosie et biologie végétale, Faculté de pharmacie de Strasbourg, Strasbourg, France

• Jean-Michel Mrozovski, Président du Comité de valorisation de l'acte officinal (CVAO), Ivry-sur-Seine, France

• Brigitte Vennat, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Université d'Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France

• Jean-Jacques Zambrowski, Docteur en médecine, Professeur associé, Université René Descartes-Paris V, Consultant en stratégies et économie de la santé, 75006 Paris, France

Comité de rédaction

• Caroline Battu, Pharmacien, 83000 Toulon, France

• Gérald Beylot, Docteur en Pharmacie, 75015 Paris, France

• Stéphane Berthélémy, Docteur en Pharmacie, 17420 Saint-Palais-sur-Mer, France

• Vice-président chargé de la communication de l'Association nationale des étudiants en pharmacie de France, 75008 Paris, France

• Pascal Coudert, Professeur des Universités, Chimie thérapeutique, Faculté de Pharmacie, 63000 Clermont-Ferrand, France

• Françoise Couic-Marinier, Docteur en Pharmacie, 87350 Panazol, France

• Yannick Frullani, Docteur en Pharmacie, 33000 Bordeaux, France

• Sylvie Juvin, Pharmacien, 94300 Vincennes, France

• Yves Michiels, Docteur en Pharmacie, Maître de conférences associé, Faculté de Pharmacie, 21079 Dijon, France

• François Pillon, Pharmacologue, 21000 Dijon, France

Président et directeur de la publication
Daniel Rodriguez

Directrice des revues professionnelles
Yasmina Ouharzoune
> y.ouharzoune@elsevier.com

Rédactrice en chef
Elisa Derrien [54 51]
> e.derrien@elsevier.com

Première secrétaire de rédaction
Marie Rainjard [50 42]
> m.rainjard@elsevier.com

Secrétaire de rédaction
Servane Olry [50 48]
> s.olry@elsevier.com

Assistante de la rédaction

Virginie Riou [54 53]
> v.riou@elsevier.com
Fax: 01 71 16 51 59 / 51 81
E-mail : actupharm@elsevier.com

Responsable de production éditoriale

Sophie Levert [54 58]

> s.levert@elsevier.com

Publicité

Jean-Marie Pinson
Directeur des ventes
> j.pinson@elsevier.com
Tél. : 01 71 16 53 10

Nicolas Zarjevski

> n.zarjevski@elsevier.com
Tél. : 01 71 16 51 38
Fax: 01 71 16 51 51

Coordination trafic publicité

Brigitte Delort [53 01]
> b.delort@elsevier.com

Petites annonces

Fabienne Philippe
> f.philippe@elsevier.com
Tél. : 01 71 16 51 30. Fax: 01 71 16 51 51

Responsable marketing

Sonia Tadjdet [53 60]
> s.tadjdet@elsevier.com

Abonnements

Tél. : (33) 01 71 16 55 99
Fax: (33) 01 71 16 55 77
> http://em-consulte.com/infos
Pour tout changement d'adresse, prière de joindre l'étiquette d'expédition.

Actualités pharmaceutiques

(10 n°/an + 4 carnets de formation)

• Abonnements individuels

Particuliers : 231 €

• Étudiants (sur justificatif) : 107 €

• Abonnements institutionnels

France : 286 € / UE + Suisse : 363 €

Reste du monde : 363 €

• Prix de vente au numéro : 31 €

Imprimé par : Jouve
53101 Mayenne.

Commission paritaire :
n° 1017 T 81121

ISSN : 0515-3700

Dépôt légal : à parution

Cette publication et son contenu sont protégés par le copyright de Elsevier Masson SAS, et les dispositions suivantes s'appliquent à leur utilisation :

Reproduction de contenus

Aucune partie de cette publication ne peut être reproduite, saisie dans un système de sauvegarde, ou transmise sous quelque forme que ce soit, électronique, mécanique, par photocopie, enregistrement ou autre, sans l'autorisation préalable de l'éditeur.

Les simples photocopies d'articles isolés sont autorisées pour un usage privé, dans la mesure où les lois nationales relatives au copyright le permettent. L'autorisation de l'éditeur et le paiement de redevances sont obligatoires pour toutes les autres photocopies, y compris les copies multiples ou

systématiques, les copies effectuées à des fins promotionnelles ou de publicité, la revente ou toute autre forme de distribution de documents. Des tarifs spéciaux sont disponibles pour les institutions d'enseignement qui souhaitent faire des photocopies à des fins non commerciales d'enseignement. Les personnes peuvent obtenir les autorisations nécessaires et payer les redevances correspondantes auprès du Centre français d'exploitation du droit de la copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris, France).

Supports dérivés

Les abonnés sont autorisés à effectuer des copies des tables des matières, ou à établir des listes d'articles comprenant des extraits pour un usage interne à l'intérieur de leurs

institutions. L'autorisation de l'éditeur est requise pour toute revente ou divulgation en dehors de l'institution. L'autorisation de l'éditeur est requise pour tous autres travaux dérivés, y compris les compilations et les traductions.

Responsabilité

La rédaction se réserve le droit de refuser toute insertion, sans avoir à justifier sa décision. Les propos publiés n'engagent que leurs auteurs. Tous droits de reprographie à des fins de vente, de location, de publicité ou de promotion réservés à l'éditeur.

La responsabilité de l'éditeur ne saurait en aucune façon être engagée pour tout préjudice et/ou dommage aux personnes et aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou

autre, ou de l'utilisation de tous produits, méthodes, instructions ou idées contenus dans la présente publication. En raison de l'évolution rapide des sciences médicales, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie. Bien que toutes les publicités insérées dans cette revue soient supposées être en conformité avec les standards éthiques et médicaux, l'insertion de publicités dans ce journal ne constitue aucune garantie ou reconnaissance de qualité ou de la valeur d'un produit ou des déclarations faites par le producteur de celui-ci à propos de ce produit.

Indexation

Revue indexée sur Science Direct, Scopus

Entretien avec Bernard Leroy

« *L'autorisation de la vente des médicaments sur internet a accru le risque d'accès à des contrefaçons* »

Le pharmacien d'officine se trouve confronté à l'émergence du trafic de médicaments en Europe, en particulier avec le développement d'internet. Bernard Leroy, directeur de l'Institut international de recherche anti-contrefaçon de médicaments (IRACM), dresse un bilan des nouveaux visages de ce fléau, explique les raisons de cette aggravation, et présente les actions et préconisations de l'IRACM pour lutter contre les faux médicaments.



© DR

Actualités pharmaceutiques :

Pouvez-vous nous présenter l'Institut international de recherche anti-contrefaçon de médicaments (IRACM) que vous dirigez ?

Bernard Leroy : L'IRACM a été créé par Sanofi dans le but de réunir les grands laboratoires pour lutter contre la contrefaçon de médicaments. L'objectif était alors de mieux connaître la problématique et de se mettre d'accord sur les actions à mener pour contrer ce phénomène, en dehors des intérêts commerciaux.

AP : Quels types d'actions déployez-vous ?

BL : Mon prédécesseur, Jacques Franquet, a choisi de mettre l'accent sur la formation, en particulier des services de douane et de police, et sur les actions à mener en Afrique pour accompagner le travail des douanes et assurer un contrôle des conteneurs au sein des grands ports africains. L'IRACM s'intéresse à tout ce qui permet d'améliorer la connaissance du phénomène. Par exemple, nous avons présenté un rapport sur le crime organisé et la contrefaçon de médicaments [1] et sommes impliqués, dans le cadre d'un diplôme d'université (DU) sur la criminalité pharmaceutique proposé par l'université Panthéon-Assas (Paris II), dans la forma-

tion des différents intervenants. Plus globalement, nous intervenons au niveau des Nations Unies (office des Nations Unies contre la drogue et le crime [ONUDC]) et de la Banque mondiale pour fédérer les actions des États. Par exemple, les trafiquants chinois envoient souvent en Afrique francophone des boîtes de médicaments dont le texte, rédigé en français, comporte des fautes d'orthographe. C'est la raison pour laquelle nous souhaitons coordonner notre action avec les programmes de lutte contre l'illettrisme afin de déceler ces fraudes à partir du pays d'origine. Nous mettons aussi fortement l'accent sur la prévention, en particulier en Afrique de l'Ouest.

AP : Quels types de financements perçoit l'IRACM ?

BL : À l'origine, l'institut était exclusivement financé par Sanofi. Nous diversifions de plus en plus nos subventions et allons recevoir des fonds d'autres laboratoires et de sociétés qui mettent au point et commercialisent des dispositifs anti-contrefaçon. Notre objectif est de diversifier plus encore nos sources de financement, en particulier pour rassurer nos interlocuteurs quant à notre indépendance. À ce jour, nous ne percevons pas de subventions gouvernementales.

AP : Quelles sont les caractéristiques de la contrefaçon des médicaments ?

BL : Trois types de faux médicaments existent : les médicaments falsifiés avec une fausse présentation et identité, les plus nombreux ; les médicaments contrefaçons qui utilisent la marque du propriétaire sans son consentement ; les médicaments non autorisés qui, par exemple, ne sont pas déclarés ou ne disposent pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le pays ou encore présentent des problèmes de conformité.

Plusieurs aspects sont bien identifiés : les trafics Nord/Sud sont associés à celui des conteneurs à destination de l'Afrique et concernent le marché de médicaments qui généralement présentent une faible teneur en principe actif, voire pas de principe actif du tout ; les trafics Nord/Nord ou Sud/Nord se développent quant à eux à partir d'internet. Imaginez que 50 % de ce qui est proposé sur internet est contrefait ! En ce qui concerne la France, des médicaments de confort, des produits contre les troubles de l'érection, favorisant l'amaigrissement ou des anabolisants y sont vendus bon marché. Notre pays est pourtant assez bien protégé car la santé publique y est très encadrée, à la différence des pays anglo-saxons, très libéraux, où les trafics sont bien plus déve-

loppés. Le phénomène s'aggrave au fur et à mesure que les pays en voie de développement ont accès à internet. Le dernier aspect concerne le reconditionnement de médicaments génériques en principe par exemple. En Italie, des vols ont lieu dans les hôpitaux ou dans des camions et les médicaments sont ensuite réinjectés dans le circuit de distribution. Aux États-Unis, les produits sont envoyés en Amérique centrale pour être reconditionnés. Enfin, au Pérou, où l'avortement est interdit, le crime organisé reconditionne les contraceptifs ou pilules du lendemain périmés en provenance d'autres pays. Je suis assez inquiet concernant le développement attendu du trafic des médicaments contre l'hépatite C, sachant que certains sont extrêmement onéreux (plus de 1 000 € le comprimé). Un accord a été conclu avec le laboratoire pour réduire le tarif dans certains pays comme l'Égypte qui est le pays le plus fortement touché par le virus. Nous allons certainement voir arriver en Europe ou en Amérique du Nord des produits reconditionnés au prix fort en provenance de ces régions. De même, avec la démocratisation des imprimantes 3D, nous risquons de voir se développer de faux dispositifs médicaux tels que des valves cardiaques ou des prothèses de hanche...

AP : Comment expliquez-vous que la contrefaçon des médicaments se développe ainsi actuellement ?

BL : Nous faisons face à plusieurs problèmes : tout d'abord, il existe une très forte demande en médicaments dont les coûts sont parfois bien trop élevés, en particulier pour les pays émergents ; de plus, il est très facile de fabriquer des médicaments contrefaçons ; enfin, il faut relever l'absence de stratégie des États et de dispositifs proactifs pour lutter contre les contrefaçons.

Rendez-vous compte qu'au Sénégal, les peines sont généralement comprises entre six jours et six mois de prison ! Cela n'est pas très dissuasif.

Par ailleurs, dans bien des cas, les douaniers sont exclusivement concentrés sur le trafic de drogues, délaissant celui des médicaments. Pourtant, ce dernier est bien plus rentable : un dollar investi dans le trafic de drogue en rapporterait 20, 40 dans celui du tabac et 200 à 500 dans celui des médicaments. La situation risque de devenir totalement hors de contrôle, avec un risque de corruption généralisée dans certains pays. Par exemple, en Afrique, des trafiquants approchent le législateur pour que les textes interdisant le marché de rue ne soient pas votés, et au Mexique, des cartels abandonnent le trafic de cocaïne pour s'engager dans celui des médicaments contrefaçons.

AP : Que cachent les médicaments contrefaçons ?

BL : Les médicaments contrefaçons sont en majorité sous-dosés. Parfois, ils ne contiennent aucun principe actif ou des produits sans aucun rapport, voire à de très fortes concentrations. Mais en pratique, il est rare d'y trouver de la mort-aux-rats.

La contrefaçon des médicaments en chiffres

En France, les médicaments occupaient, en 2013, la première place des saisies douanières de produits contrefaçons avec 1,3 million d'unités. Ces chiffres sont en constante augmentation.

Aux États-Unis, le nombre de médicaments contrefaçons a été multiplié par dix en cinq ans et dans les pays en voie de développement, environ 30 à 60 % des médicaments sont des contrefaçons.

Plus d'un médicament sur deux vendus sur internet est une contrefaçon.

Au total, 20 % des Européens reconnaissent avoir acheté des médicaments soumis à prescription en dehors des circuits de distribution légaux.

L'économie souterraine de la contrefaçon des médicaments est estimée à 75 milliards d'euros par an, soit plus de 10 % du marché mondial.

Enfin, 200 000 décès dus au paludisme pourraient être évités en traitant les patients par des antipaludéens authentiques.

Sources : Direction générale des entreprises (www.entreprises.gouv.fr/dge), Les Entreprises du médicament (www.leem.org), World Trade Organization (www.wto.org/indexfr.htm).

AP : Quelles sont les conséquences connues du trafic de médicaments contrefaçons ?

BL : Du fait des sous-dosages, les conséquences les plus graves sont un risque de résistance ou de chronicité vis-à-vis de certaines maladies comme le sida, la tuberculose ou le paludisme.

AP : Quels sont les enjeux de la lutte contre les contrefaçons ?

BL : Les enjeux sont énormes. Ils concernent la santé publique et plus globalement l'état de droit au niveau de trois zones : l'Afrique noire et subsaharienne, le Sud-Est asiatique et l'Amérique du Sud, souvent abandonnés par les pays développés.

AP : Quelles initiatives proposez-vous pour limiter l'impact des médicaments contrefaçons en Europe ?

BL : En 2010, la convention Médicrime adoptée par le Conseil de l'Europe avait pour objectif de standardiser les définitions et de faciliter l'entraide judiciaire entre pays [2]. Mais, à la différence de la convention de l'Organisation des Nations Unies (ONU), elle n'oblige pas les États à répondre aux demandes d'entraide judiciaire, ce qui lui confère une portée plus faible. Sur les 20 États

signataires, cinq l'ont ratifiée : l'Ukraine, l'Espagne, la Hongrie, la Moldavie et, très récemment, la Guinée. En France, elle est en cours de ratification. Je pense que la convention de Palerme sur le crime organisé signée par 194 États et ratifiée par 186 d'entre eux pourrait aussi être utilisée. Elle fixe des conditions exigeantes pour inciter les États à coopérer mais ne peut s'appliquer que sous certaines conditions – les infractions doivent être punies d'une peine d'au moins quatre ans de prison par exemple –, ce qui conduit à un blocage dans bien des pays. Nous incitons donc à la ratification de la convention Médicrime.

AP : Que pouvez-vous conseiller aux pharmaciens d'officine sollicités par des patients inquiets vis-à-vis de ce problème ?

BL : Je pense que les pharmaciens doivent prendre conscience qu'en Europe, les menaces sont assez faibles et proviennent essentiellement d'internet. Il faudrait, de ce fait, mieux communiquer sur les sites des pharmacies autorisées à vendre des médicaments sur internet. Il est surprenant de voir que les trois médicaments les plus vendus sur les sites non officiels sont Doliprane®, Lamaline® et Préviscan®...

AP : Comment un patient peut-il être assuré qu'il n'a pas à faire à un faux médicament ?

BL : L'autorisation de la vente des médicaments sur internet a accru le risque d'accès à des contrefaçons [3]. Par ailleurs, l'affaire du Médiator® a porté un coup sérieux à la crédibilité du médicament en France. Fort heureusement, des sondages récents montrent une remontée de la confiance dans le médicament [4].

Propos recueillis par
Sébastien FAURE
Professeur des Universités
Faculté de pharmacie,
Université d'Angers,
16 bd Daviers, 49045 Angers, France
sebastien.faure@univ-angers.fr

Références

- [1] Przyswa E. Contrefaçon de médicaments et organisations criminelles. Paris: IRACM; 2013. www.iracm.com/wp-content/uploads/2014/02/Contrefacon-de-Medicaments-et-Organisations-Criminelles-FR-FINAL2.pdf
- [2] Contrefaçon de produits médicaux (Médicrime). www.coe.int/t/dghl/standardsetting/medicrime/default_fr.asp
- [3] Décret n° 2012-1562 du 31 décembre 2012 relatif au renforcement de la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments et à l'encadrement de la vente de médicaments sur internet. Journal Officiel de la République française n° 0001 du 1^{er} janvier 2013.
- [4] Cinquième édition de l'Observatoire sociétal du médicament. www.leem.org

L'Ordre se dote d'un directeur général

L'Ordre national des pharmaciens (ONP) a entamé il y a quelques années une restructuration administrative afin « [d'assurer] au mieux ses missions et [apporter] aux pharmaciens le meilleur service, dans un environnement en pleine mutation, avec des enjeux importants ». Celle-ci s'appuie notamment sur la création d'un poste de directeur général. Caroline Lhopiteau, initialement recrutée par l'ONP en 2002 pour créer la direction juridique, occupera cette fonction. Elle est chargée d'encadrer l'activité de l'équipe de direction de l'Ordre et de coordonner l'action entre les sept conseils centraux et le Conseil national.

E.D.

Source : www.ordre.pharmacien.fr

Réforme du 3^e cycle des études : une nouvelle commission

La Commission nationale des études de maïeutique, médecine, odontologie et pharmacie (CNEMMOP) remplace la Commission nationale pédagogique des études de santé et la Commission nationale de l'internat et du post internat¹. Elle est ainsi en charge des questions relatives aux études des filières médicales. Elle devra examiner prioritairement les aspects techniques et réglementaires de la réforme du 3^e cycle des études de médecine suite à la remise du rapport *Propositions pour la formation initiale et la formation tout au long de la vie des spécialistes médicaux*², en juin dernier, par les Prs François Couraud et François-René Pruvot à Najat Vallaud-Belkacem et Marisol Touraine, ministres en charge de l'Enseignement supérieur et de la Santé.

E.D.

¹ Décret n° 2015-813 du 5 juillet 2015 relatif à la Commission nationale des études de maïeutique, médecine, odontologie et pharmacie. Journal Officiel de la République française n° 0154 du 5 juillet 2015.

² http://cache.media.education.gouv.fr/file/Formation_continue/80/9/RAPPORT_G3C2_080615v2_449809.pdf

Octobre Rose

Un mois en faveur du dépistage et de la recherche contre le cancer du sein

Comme chaque année depuis plus de 20 ans, octobre est le mois de la sensibilisation au cancer du sein. Symbolisée par un ruban rose, cette mobilisation est relayée, tant au niveau local que national, par de nombreux acteurs et prend différentes formes.

Octobre Rose est avant tout l'occasion de rappeler au plus grand nombre qu'un dépistage est proposé à toutes les femmes à partir de 50 ans, puisque dans plus de 8 cas sur 10, le cancer du sein touche des personnes âgées de 50 ans et plus. L'objectif est de sensibiliser les femmes à l'importance de ce dépistage et de les inciter à en parler à leur médecin.



Curie émet ainsi pour la troisième année consécutive, du 1^{er} au 31 octobre, sur radio.curie.fr. Cette année, les échanges tourneront autour de cinq thèmes : les soins et l'accompagnement (de l'annonce du diagnostic au choix du traitement, le parcours de soins) ; cancer et bien-être (thérapies complémentaires, soutien psychologique, rôle des aidants...) ; cancer et travail (difficultés inhérentes à l'annonce d'un cancer dans le milieu professionnel) ; les progrès (chirurgie ambulatoire, essais cliniques, tests génétiques prédictifs...) ; la vie après un cancer (retour à la vie sociale).

De même, l'Institut Roussy a organisé une semaine Rose de prévention et d'information.

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes en France (48 763 nouveaux cas estimés en 2012). Toutefois, même si cette maladie reste la première cause de décès par cancer chez les femmes en 2012, le nombre de cas observés chaque année diminue depuis 2005. Dépisté à un stade précoce, le cancer du sein peut être guéri dans neuf cas sur dix [3]. De bonnes raisons de relayer les messages de sensibilisation en faveur d'un meilleur dépistage, suivi et abord des patientes. ▶

Élisa DERRIEN

Écouter les malades

Enfin, Octobre Rose a pour volonté de donner la parole à ceux qu'on entend peu et qui sont souvent malmenés par la société : les malades. Radio

Références

- [1] www.e-cancer.fr
- [2] www.odyssea.info
- [3] Institut national du cancer (INCa). Les cancers en France/édition 2014. Janvier 2015. www.e-cancer.fr

Prévention

Retour du virus de la poliomyélite en Europe

Absent en Europe depuis 2010 et observé pour la dernière fois en Russie (épidémie au Tadjikistan), le virus de la poliomyélite vient de faire sa réapparition en Ukraine. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a confirmé l'identification de deux cas, qui concernent des enfants de 4 ans et 10 mois résidant tous deux dans la région de Zakarpatskaya, frontalière de la Roumanie, de la Hongrie, de la Slovaquie et de la Pologne. Il s'agit d'un poliovirus circulant dérivé



© Fotolia.com/Andini

d'une souche vaccinale de type 1 (cVSPV1), virus rare mais dont la circulation dans les zones où la population est inégalement protégée est bien documentée. L'OMS estime que le risque de propagation est important dans la région, mais se montre plus optimiste en ce qui concerne les pays frontaliers. Des recommandations concernant les voyageurs ont cependant été expressément formulées.

La réapparition du virus de la poliomyélite en Ukraine n'est pas une surprise. La couverture vaccinale contre cette maladie est mauvaise depuis plusieurs années et n'a cessé de baisser : seuls 75 % de la population seraient protégés et 50 % des enfants vaccinés en 2014. Si cette situation s'est considérablement aggravée avec la crise politique que connaît le

pays depuis plus de 18 mois et qui a renforcé les difficultés d'approvisionnement en vaccin, les lacunes de la politique vaccinale remontent à plusieurs années. Le pays a notamment été traversé en 2008 par une large vague d'opposition à la vaccination, après le décès d'un petit garçon vacciné contre la rubéole. Cette suspicion très marquée à l'égard des vaccins s'ajoute à des problèmes d'approvisionnement fréquents dans les hôpitaux, qui s'expliquent notamment par une corruption prégnante des systèmes de santé. Une intense campagne de vaccination doit être lancée, tandis que des dons humanitaires récents doivent permettre de répondre à la pénurie. ▶

Lea CRÉBAT
www.jim.fr

Pharmacovigilance

Carcinogénicité des psychotropes : des données animales préoccupantes

La Food and Drug Administration exige des études de carcinogénicité pour les médicaments, en particulier les psychotropes. Ces études, rappelle une équipe de plusieurs pays (Colombie, États-Unis, Italie), sont « conduites systématiquement et fournissent une base de données pour l'évaluation du risque biologique potentiel de carcinogénicité chez l'homme ». Dans un contexte où l'usage des psychotropes a « considérablement augmenté depuis une vingtaine d'années » – les auteurs avançant le nombre de « 27 millions de sujets sous antidépresseurs aux États-Unis en 2005, contre 13,3 millions en 1996 » –, le risque de carcinogénicité

chez l'animal a été évalué pour les antidépresseurs, les neuroleptiques, les benzodiazépines, les hypnotiques, les amphétamines et les anticonvulsivants [1]. Le risque a été jugé maximal pour les antipsychotiques de nouvelle génération (9 molécules sur 10) et pour les anticonvulsivants (6 sur 7). Il est moins élevé, mais néanmoins présent, pour les benzodiazépines et les hypnotiques (7 sur 10) et les antidépresseurs (7 sur 11), et subsiste pour les psychostimulants (un sur 4). Pour près de trois quarts des médicaments étudiés, une carcinogénicité a été mise en évidence par des études chez l'animal. Ces résultats ne sont toutefois pas suffisants pour en

tirer des extrapolations ni a *fortiori* des conclusions définitives pour l'usage de ces médicaments chez l'homme. Toutefois, le principe de précaution exige de bien peser leurs indications (surtout pour des prescriptions prolongées) et de ne pas les prescrire qu'en cas d'indications parfaitement justifiées et conformes aux autorisations officielles de mise sur le marché des produits concernés. ▶

Alain COHEN
www.jim.fr

Référence

[1] Andrea Amerio et coll.: Carcinogenicity of psychotropic drugs: A systematic review of US Food and Drug Administration-required preclinical *in vivo* studies. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49:686-96.

Cancer et droit à l'oubli

En février, un « droit à l'oubli » était annoncé pour les patients ayant souffert d'un cancer qui, sous certaines conditions, ne seront plus tenus d'indiquer l'existence de cette maladie lors de la signature d'un prêt ou d'une assurance. Début septembre, la nouvelle convention Aeras (« pour s'assurer et emprunter avec un risque aggravé de santé ») a été signée, mais les conditions retenues déçoivent certains patients. Il faudra attendre 15 ans après la fin des traitements pour se prévaloir de ce « droit à l'oubli », dont les personnes ayant été malades avant l'âge de 15 ans pourront bénéficier.

Martine Pichon
www.jim.fr

Tabac Info Service

Tabac Info Service est un dispositif d'information qui propose notamment un accompagnement personnalisé gratuit réalisé par des tabacologues. Mieux faire connaître ses services (application mobile, 39 89 du lundi au samedi de 8 à 20 h, et site internet¹), tel est l'objectif de la campagne de communication lancée en septembre dernier. Trois spots ont été créés à cette fin, visibles sur le web jusqu'au 30 novembre 2015.

E.D.

¹ www.tabac-info-service.fr

Fibrose pulmonaire idiopathique

Dans le cadre de la semaine mondiale (5-11 octobre), l'association Pierre Enjalran fibrose pulmonaire idiopathique (APEFPI) a lancé une campagne de sensibilisation. La FPI, qui toucherait environ 9 000 patients en France, est une pathologie invalidante (gêne respiratoire, difficulté à se déplacer, etc.), dont le diagnostic est difficile à poser, et irréversible. Des traitements permettent de ralentir son évolution mais il est indispensable que les patients soient dépistés et suivis précocement. L'APEFPI organise des réunions d'information dans toute la France, de septembre à décembre 2015.

agenda

Congrès national des pharmaciens

17 et 18 octobre 2015, Reims

Session UTIP (18 octobre) : La vaccination en pratique. Autres thèmes : L'observance, vecteur d'amélioration de la santé publique et de l'économie ; Pharmacie 3.0, santé ou business ? ; Les pharmaciens prescrivent leur avenir...

Rens. : www.congresdespharmaciens.org

Colloque "Travailler ensemble dans l'intérêt des patients : concepts et pratiques"

5 novembre 2015, Angers

Conférences : Apports et limites de la notion de construction sociale pour analyser la maladie et la santé ; Représentations sociales et bien-être des soignants pour des patients bien soignés. Mise en perspective et propositions ; L'institution du conflit de critères sur la qualité du travail : une source du collectif.

Pratiques : Une expérimentation de travail pluriprofessionnel autour de la personne âgée (PAERPA) ; Collaboration ville/hôpital à travers deux programmes d'accompagnement de retour à domicile (Prado) en obstétrique et cardiologie ; Comment améliorer la formation initiale pluriprofessionnelle ?

Rens. : www.univ-angers.fr/colloquesante

Congrès des pharmaciens francophones à l'Île Maurice (Océan Indien)

Du 19 au 22 novembre 2015, île Maurice

Rens. www.congres-pharmaciens-oi.com/fr

Journées pharmaceutiques internationales de Paris (JPIP)

20 novembre 2015, Paris

Thème : Le cancer : révolutions de la thérapeutique et du parcours de soins.

Rens. : www.congres-jpip.com

8^{es} Rencontres de la cancérologie française

15 et 16 décembre 2015, Paris

Thème : Parcours de soins, parcours de vie en cancérologie.

Rens. www.rcf.fr/

agenda

Politique de santé Réussir le changement

Frédéric Bizard

Dunod, 2015, 256 pages



Notre système de santé fait face à une crise majeure. Conçu, en 1945, dans un monde radicalement différent, il n'a pas été adapté aux nouveaux enjeux de notre temps. Réussir la double évolution d'un système centré sur l'hôpital à un système centré sur les personnes et leur lieu de vie, d'une part, et d'un modèle médical de médecine aiguë (de courte durée) à celui de médecine chronique (de longue durée), d'autre part, est le pari qui doit être relevé.

Prenant appui sur l'ensemble de la recherche produite ces 15 dernières années, l'ouvrage propose une analyse complète du secteur selon cinq axes et 40 types d'interventions possibles.

L'auteur, Frédéric Bizard, est économiste, spécialiste des questions sociales et de santé, et enseignant à Sciences Po Paris.

Le guide Médicaments et iatrogenèse

Patrick Barriot

Lavoisier - Médecine Sciences, 2015, 399 pages



Pour prévenir le mieux possible la iatrogenèse médicamenteuse, un certain nombre d'outils sont mis à la disposition

des professionnels de santé. Cependant, ces outils ne sont pas toujours d'un maniement aisés et sont rarement intégrés à une action globale visant à faire reculer la mortalité et la morbidité liées à l'usage des médicaments.

Ce guide présente une stratégie basée sur l'acquisition de trois réflexes : le réflexe iatrogénique qui consiste, devant l'apparition d'un symptôme, à rechercher, parmi les médicaments utilisés par le patient, lequel pourrait en être responsable ; le réflexe pharmacologique qui vise à prédire et à anticiper les effets indésirables connus des médicaments et des associations médicamenteuses sur la base de connaissances en pharmacocinétique et en pharmacodynamie ; le réflexe de pharmacovigilance qui revient à signaler tout effet médicamenteux suspect au réseau de pharmacovigilance.

Vivre avec une maladie des reins

4^e édition

Michel Olmer

Liaison information en néphrologie, 2015, 74 pages



Avec cet ouvrage collectif, associant néphrologues, diététiciennes et psychologues, le Pr Michel Olmer, néphrologue à Marseille, souhaite informer sur la maladie rénale. Si la première édition était plus particulièrement destinée aux médecins généralistes, les trois suivantes s'adressent

directement aux patients et ont pour objectif de favoriser l'échange entre le médecin et le malade. En répondant aux questions que peut se poser ce dernier, le Pr Olmer souhaite favoriser le dialogue, la qualité de vie et prévenir les complications. Réunissant dans un seul et même volume les deux tomes de l'édition précédente, *Vivre avec une*

maladie des reins présente l'essentiel des connaissances sur la maladie rénale et l'insuffisance rénale chronique : le fonctionnement des reins et la formation de l'urine, les maladies rénales, leurs causes, leurs particularités en fonction de l'âge du malade et leurs complications éventuelles, l'impact sur la vie quotidienne et les traitements substitutifs (dialyse péritoneale, hémodialyse et transplantation). Un glossaire et un répertoire des différentes associations de malades par région complètent l'information.

La fonction venimeuse

Christine Rollard, Jean-Philippe Chippaux, Max Goyffon (dir)

Lavoisier - Tec & Doc, 2015, 472 pages



Élaborés par un animal, les "venins" sont des mélanges complexes de substances ayant la capacité d'immobiliser, tuer ou digérer une proie et de dissuader un prédateur. Présents dans les milieux terrestre et marin, les animaux venimeux sont soit actifs, munis d'un dispositif d'inoculation du venin, soit passifs, dépourvus de ce dispositif.

Les venins sont utilisés pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires et pharmacologiques du vivant et mettre au point de nouveaux médicaments dans des domaines tels que la neurobiologie, la biologie cellulaire, l'hématologie, la cancérologie ou la microbiologie.

La fonction venimeuse décrit, au sein de chaque groupe zoologique, les espèces responsables d'accidents en apportant les éléments sur leur biologie et en expliquant les effets pharmacologiques des venins, les conséquences cliniques de leur inoculation et les principes de leur traitement.

Médicaments

Nouveaux médicaments

Simbrinza®

Association fixe dans le glaucome à angle ouvert.

Simbrinza®, collyre en suspension, est la première association fixe d'un inhibiteur d'anhydrase carbonique, le brinzolamide, et d'un agoniste alpha-2 adrénérique, le tartrate de brimonidine. Ce collyre est indiqué chez l'adulte pour diminuer la pression intra-oculaire (PIO) en cas de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intra-oculaire, lorsque la monothérapie est insuffisante. Ses deux principes actifs, le brinzolamide et la brimonidine, agissent en diminuant la sécrétion d'humour aqueuse, tout comme les bêtabloquants. La dose recommandée est l'administration d'une goutte dans l'œil (ou les yeux) atteint(s) deux fois par jour. Des effets secondaires à type de dysgesie caractérisée par un goût amer dans la bouche, une hyperhémie oculaire ou des réactions allergiques peuvent survenir à l'administration de Simbrinza®.

Laboratoire : Alcon.

Liste I - Remboursement : 65 %.

Présentation : Simbrinza®, collyre en suspension (brinzolamide, brimonidine), flacon 5 mL, CIP 34009 2792962.5.

Service médical rendu (SMR) :

important.

Amélioration du service médical rendu (ASMR) : inexistant-V.

Topiscab®

Traitements topiques de la gale sarcoptique.

Topiscab® 5 % crème (perméthrine) est un nouveau médicament topique antiparasitaire, indiqué en première intention dans le traitement de la gale sarcoptique chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 mois. Considéré comme traitement de référence à l'étranger depuis de nombreuses années, il s'agit de la première spécialité à base de perméthrine à obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, notamment en raison de la rupture de stock prolongée de l'Ascabiol®. Possible chez la femme enceinte, ce traitement nécessite deux applications devant être réalisées à une semaine d'intervalle. La posologie diffère selon l'âge : dès 12 ans, il faut appliquer un tube en entier, c'est-à-dire 30 g, entre 6 et 12 ans, un demi-tube seulement, entre 1 et 5 ans, deux noisettes et, enfin, entre 2 mois et 1 an, une seule noisette. Il convient de réaliser une surveillance étroite chez l'enfant entre 2 et 23 mois, ce médicament étant peu utilisé dans cette population. Son application doit se faire en fine couche, répartie de façon uniforme sur l'ensemble du corps tout en insistant au niveau des espaces interdigitaux des mains et des pieds, des poignets, des coudes, des aisselles, des organes génitaux externes et des fesses. Une application sur la tête, les oreilles ou le visage n'est pas recommandée, sauf en cas de lésions scabieuses sur cette zone et/ou chez le sujet de plus de 65 ans. Il est important de préciser que le produit doit être laissé en contact avec la peau pendant 8 heures ; il ne faut pas se laver jusqu'à

8 heures après l'application et donc préférer un emploi le soir.

Laboratoire : Codexial

Dermatologique.

Non listé - Remboursement : 65 %.

Présentation : Topiscab® 5 % crème (perméthrine), tube 30 g,

CIP 34009 30002230.

SMR : important.

ASMR : mineure-IV.

Triumeq®

Trithérapie orale anti-VIH.

Triumeq®, association fixe de dolutégravir-abacavir-lamivudine, est une nouvelle trithérapie orale indiquée dans la prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans pesant au moins 40 kg. De même, Triumeq® convient aux patients non porteurs de l'allèle HLA-B*5701 dont le virus ne possède pas de mutations de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase et à l'abacavir et lamivudine. Sa formule associe, en effet, deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), l'abacavir et la lamivudine, à un inhibiteur d'intégrase, le dolutégravir. De prescription initiale hospitalière, le renouvellement de cette nouvelle trithérapie orale est non restreint mais nécessite une surveillance étroite. Des effets secondaires tels que nausées, insomnies, céphalées, sensations vertigineuses, diarrhées ou encore asthénie ont été répertoriés. Il convient de préciser la conduite à tenir en cas d'oubli : s'il reste plus de 4 heures avant la dose suivante, il faut prendre le comprimé oublié alors que s'il reste moins de 4 heures, il est préconisé de ne pas prendre la dose oubliée et de poursuivre le traitement habituel.

Laboratoire : ViiV Healthcare.

Liste I – Remboursement : 100 %.

Présentation : Triumeq®, comprimé pelliculé 50 mg/600 mg/300 mg

(dolutégravir/abacavir/lamivudine), flacon de 30 comprimés,

CIP 3400927948954.

SMR : important.

ASMR : inexistant-V.

Modifications des conditions de délivrance, de remboursement et/ou de statut

Humira®

Premier et seul médicament approuvé dans la maladie de Verneuil au sein de l'Union européenne.

Humira® (adalimumab), anticorps monoclonal anti-*tumor necrosis factor* (TNF), vient d'obtenir l'approbation de la Commission européenne pour le traitement de l'hidrosadénite suppurée, ou maladie de Verneuil, active modérée à sévère. La maladie de Verneuil est une maladie inflammatoire chronique de la peau caractérisée par des abcès et des nodules douloureux et récurrents localisés autour des aisselles, de l'aine, des fesses et sous la poitrine.

Cette nouvelle indication de Humira® vient compléter les précédentes indications telles que la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis en plaques, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn ou encore la rectocolite hémorragique.

Conseils/ médication familiale

Akileïne Kids®

Crème antitranspirante pieds pour les enfants.

Akileïne Kids® crème antitranspirante pieds est un soin indiqué dans le contrôle de la sudation des pieds destiné aux enfants dès l'âge de 3 ans.

Sa formule associe la sauge, le bambou et la prêle, trois actifs naturels assurant une diminution de la transpiration excessive tout en neutralisant les odeurs.

Nouveaux groupes génériques inscrits au Répertoire officiel

Principes	Molécule(s) ou associations de principes actifs
Mestinon® 60 mg, comprimé enrobé	Pyridostimine (bromure de) 60 mg, comprimé enrobé
Zyvoxid® 600 mg, comprimé pelliculé	Linézolide 600 mg, comprimé pelliculé
Havlane® 1 mg, comprimé sécable	Loprazolam 1 mg, comprimé sécable
Xeroquel® LP 50 mg, LP 150 mg, LP 200 mg, LP 300 mg, LP 400 mg, comprimé à libération prolongée	Quetiapine LP 50 mg, LP 150 mg, LP 200 mg, LP 300 mg, LP 400 mg, comprimé à libération prolongée



Cette crème enrichie en beurre de karité possède également une action hydratante intense. Sans parabens ni aluminium, Akileine Kids® crème antitranspirante s'applique deux fois par jour pendant deux semaines sur une peau propre en insistant sur la plante des pieds et entre lesorteils.

Laboratoire : Akileine Asepta.

Non listé – non remboursé.

Présentations : Akileine Kids® crème antitranspirante pieds 3-12 ans, tube 75 mL, ACL 3814053, prix de vente conseillé 10,20 €.

Byomag Goji®

Complément alimentaire pour réveiller sa vitalité.

Byomag Goji® est un complément stimulant conseillé dès l'âge de 15 ans permettant de diminuer la fatigue quotidienne, et de favoriser un bien-être physique et psychologique tout en mobilisant l'énergie. Sa formule, au goût fruits rouges, est enrichie en magnésium d'origine marine, en jus de baies de Goji, en acérola, en vitamines B (B₁, B₂, B₃, B₆, B₈, B₉, B₁₂) et C. Il convient de prendre un comprimé par jour, de préférence le matin.

Laboratoire : Lehning.

Non listé – non remboursé.

Présentation : Byomag Goji®, boîte de 42 comprimés à croquer, ACL 3401528552892, prix de vente conseillé 12,90 €.

Dispositifs médicaux

Omron CompAir Pro NE-C900®

Dispositif pour les affections respiratoires.

Le nébuliseur CompAir Pro NE-C900® est destiné à soigner les affections respiratoires inférieures comme l'asthme, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou encore la mucoviscidose.

© DR



Il dispose d'un compresseur à haut rendement, ce qui permet un taux élevé de nébulisation afin de déposer le médicament là où le besoin est le plus important.

Le nébuliseur se présente avec un kit comprenant un masque en polychlorure de vinyle (PVC), un embout buccal ainsi qu'un kit de nébulisation.

Laboratoire : Omron.

Non listé – Non remboursé.

Présentations :

- Nébuliseur CompAirPro NE-C900®, ACL 8149339, prix HT 80 €;
- Kit d'accessoires (masque adulte, tube à air, embout buccal et kit de nébulisation), ACL 6001764, prix HT 6,25 €.

Parapharmacie

Avène PhysioLift® Gamme anti-âge.



Les laboratoires dermatologiques Avène innovent avec une gamme anti-âge destinée à cibler les rides installées, raffermir et redonner un teint lumineux, PhysioLift®, qui associe un trio d'actifs brevetés. L'ascophylline, fucane de très bas poids moléculaire issue d'une algue brune, Ascophyllum nodosum, recharge la peau en collagène et apporte ainsi un renforcement de la structure cutanée.

© DR

Les mono-oligomères d'acide hyaluronique génèrent une synthèse naturelle d'acide hyaluronique, anti-âge redensifiant. Enfin, le rétinolaldehyde, en rechargeant la peau en vitamine A, accroît l'activité cellulaire et renforce l'épaisseur de l'épiderme.

La gamme PhysioLift® se compose de cinq soins :

- PhysioLift® Précision soin combleur, un soin correcteur concentré ciblant les rides marquées et les sillons profonds ;
- PhysioLift® Jour crème et émulsion, deux textures lissantes, redensifiantes et coup d'éclat ;
- PhysioLift® Nuit baume nuit, un soin anti-rides auquel s'ajoute une activité défatigante, défroissante tout en activant la microcirculation ;
- enfin, PhysioLift® Yeux, un soin localisé pour combler les rides et atténuer les poches et les cernes.

Laboratoire : Avène.

Non listé – non remboursé.

Présentations :

- PhysioLift® Nuit baume nuit, doseur airless 30 mL, ACL 328 277 004 9350, EAN 3401 563 797 333, prix de vente conseillé 31,90 €;
- Physiolift® yeux, doseur airless 15 mL, ACL 328 277 004 9381, EAN 3401 563 802 518, prix de vente conseillé 28,50 €;
- PhysioLift® Jour crème, doseur airless 30 mL, ACL 328 277 004 9312, EAN 3401 399 216 299, prix de vente conseillé 30,50 €;
- Physiolift® Jour émulsion, doseur airless 30 mL, ACL 328 277 004 9336, EAN 3401 563 803 119, prix de vente conseillé 30,50 €;
- PhysioLift® Précision soin combleur, stylo pipette airless 15 mL, ACL 328 277 007 2365, EAN 3401 381 683 191, prix de vente conseillé 33,10 €.

EyeCare démaquillant express 2 en 1®

Un nouveau soin d'hygiène pour les yeux sensibles.

Les laboratoires Contapharm lancent un nouveau soin démaquillant :



EyeCare démaquillant pour les yeux express 2 en 1®, actif sur tous les maquillages, y compris les produits waterproof.

Sans parabens et isotonique au pH des larmes, EyeCare démaquillant express 2 en 1® est un produit biphasique à action 2 en 1, c'est-à-dire que la phase grasse dissout le maquillage alors que la phase aqueuse permet d'éliminer les impuretés.

Sa formule regroupe un actif tensio-actif non ionique ainsi que de l'eau florale de bleuet, ce qui confère à ce soin une action adoucissante, apaisante et décongestionnante. Ne laissant pas de sensation de gras et ne piquant pas les yeux, ce soin d'hygiène s'utilise sur un coton, après avoir bien agité le flacon, et après avoir laissé quelques secondes la paupière fermée.

Laboratoire : Contapharm Eyecare Cosmetics.

Non listé – non remboursé.

Présentation :

EyeCare démaquillant pour les yeux 2 en 1 express, flacon 150 mL, ACL, prix de vente conseillé 11,50-13,70 €.

Rubrique réalisée par **Typhaine ROBERT**
pharmacien,
Châteaulin (29)
typhaine.robert@hotmail.fr

On vous demande, sachez répondre

Cette rubrique, "questions de comptoir", est conçue pour vous apporter des éléments de réponse éclairée face aux multiples questions

que vous posez quotidiennement vos patients au comptoir de l'officine, dans le vaste domaine de la santé.

Jérémie VONO^{a,*}
Docteur en pharmacie
Marine ROUSSIN^b
Docteur en pharmacie

^aPharmacie centrale,
30 place de l'Église,
23230 Gouzon, France

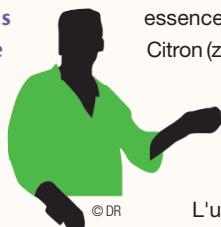
^bPharmacie
Lagrange et Malartre,
10 avenue des Lissiers,
23200 Aubusson, France

Huiles essentielles et photosensibilisation

J'ai entendu dire que certaines huiles essentielles peuvent provoquer des réactions en cas d'exposition solaire. Pouvez-vous m'en dire plus ?

♦ **La réponse du pharmacien**

La photosensibilisation est imputable aux furocoumarines, retrouvées uniquement dans les essences obtenues par expression à froid. En effet, cette méthode confère à l'essence tous les composés présents dans la plante de départ, contrairement à la distillation qui sélectionne les molécules et en délaisse certaines, trop lourdes pour être extraites. Il peut donc être utile de vérifier la méthode d'extraction sur l'emballage de l'huile essentielle (HE).



Les furocoumarines sont retrouvées dans les essences d'agrumes contenues dans les HE de Citron (zeste), Orange amère, Mandarine, Pamplemousse, Bergamote, ainsi que dans les essences d'Ammi visnaga (khella), d'Angélique (racine) et de Cumin (graine).

L'utilisation de ces HE durant la journée doit donc être limitée à une application cutanée sur des zones couvertes. En revanche, elle est envisageable le soir car l'effet photosensibilisant aura disparu dès le lendemain¹.

¹ Couic-Marinier F, Huiles essentielles : l'essentiel. Soufflenheim: Moderngraphic; 2013.



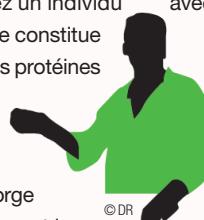
© Fotolia.com

Céréales et maladie cœliaque

Quelles sont les céréales qu'il est dangereux de consommer en cas de maladie cœliaque ?

♦ **La réponse du pharmacien**

L'allergie au gluten est une maladie auto-immune permanente déclenchée par le gluten chez un individu prédisposé génétiquement. Le gluten se constitue grâce à l'hydratation et au pétrissage des protéines contenues dans certaines céréales. Le blé (c'est-à-dire toutes les espèces de *Triticum* telles que le blé tendre, le blé dur, l'épeautre ou le kamut), le seigle et l'orge sont des céréales contenant naturellement les protéines qui constitueront le gluten.



La maladie cœliaque ne se guérit pas. Le seul traitement connu permettant de corriger les symptômes est l'élimination totale et définitive du gluten de l'alimentation. Pour mémoriser cinq des sept céréales contenant du gluten, il convient de retenir le mot "sabot", qui correspond

à la première lettre de leur nom (S : seigle ; A : avoine¹ ; B : blé [blé dur, épeautre, kamut], O : orge, T : triticale). De plus, il est préférable de toujours vérifier les étiquettes puisqu'elles peuvent contenir des farines avec gluten. À l'heure actuelle, les mentions « sans gluten » et « très faible teneur en gluten » peuvent être utilisées pour des denrées alimentaires convenant aux personnes souffrant d'une intolérance au gluten. Le règlement (UE) n° 41/2009 fixe la teneur maximale en gluten à 20 mg/kg dans le produit fini pour la mention « sans gluten ». La mention « très faible teneur en gluten » est également autorisée pour les produits diététiques dans le cas où la teneur maximale en gluten du produit fini est située entre 21 et 100 mg/kg.

¹ Des études ont démontré qu'à court terme, la consommation d'avoine n'a pas d'influence sur la maladie cœliaque. Cependant, l'avoine disponible sur le marché serait presque toujours mise en contact avec d'autres céréales, soit dans les champs de culture, soit durant sa transformation.



© Fotolia.com

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
jeremyvono@hotmail.com
(J. Vono).



© Fotolia.com

Suivi de la fonction hépatique

À quoi sert le carnet de suivi de Valdoxan® ?

◆ La réponse du pharmacien

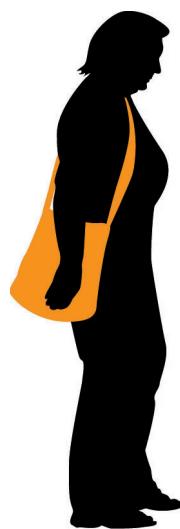
Le carnet de suivi de la fonction hépatique destiné aux personnes traitées par Valdoxan® (agomélatine) vise à sensibiliser le patient et l'aider à identifier les signes évocateurs de toxicité hépatique. Il se compose d'un agenda de suivi des dosages des enzymes hépatiques, à présenter lors de la consultation médicale, et d'une partie informative concernant notamment les signes ou symptômes hépatotoxiques tels que la couleur jaune de la peau et/ou du blanc des yeux, la coloration foncée des urines, la décoloration des selles, une douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen ou encore une fatigue inhabituelle.

La surveillance hépatique est indispensable chez les patients sous Valdoxan® en raison du risque hépatotoxique (dont des insuffisances hépatiques) lié à la prise

de ce médicament. Le contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé chez tous les patients à l'instauration du traitement, puis périodiquement : après environ trois semaines, six semaines (fin de la phase aiguë), puis environ 12 et 24 semaines (fin de la phase de maintien), et par la suite si cela s'avère cliniquement nécessaire. En cas d'augmentation de la posologie, ce contrôle doit être effectué à la même fréquence qu'à l'instauration du traitement et répété dans les 48 heures en cas d'élévation des transaminases sériques. Le traitement doit être arrêté si l'élévation des transaminases dépasse trois fois la limite supérieure des valeurs normales. Le contrôle doit être répété régulièrement jusqu'à un retour aux valeurs normales en cas de symptômes ou de signes suggérant une atteinte hépatique.



© DR



© Fotolia.com

Intoxication au monoxyde de carbone

Quels sont les signes d'une intoxication au monoxyde de carbone ?

◆ La réponse du pharmacien

Avec une centaine de décès chaque année, l'intoxication au monoxyde de carbone (CO) est la première cause de mortalité par toxicité en France. La plupart de ces incidents ont lieu pendant la saison de chauffe, d'octobre à mars. La chaudière en est la source la plus fréquente (42,4 % des cas). Le CO est très difficile à déetecter car il est inodore, invisible et non irritant. L'intoxication se produit après l'inhalation de ce gaz, issu de la combustion des matières organiques dans des conditions d'apport insuffisant en oxygène, ce qui empêche l'oxydation complète en dioxyde de carbone (CO₂). Les intoxications au CO débutent par des signes initiaux d'autant plus évocateurs que les symptômes sont collectifs. Cependant, les signes cliniques restent

peu spécifiques : maux de tête, vertiges, malaises, nausées, dyspnée, troubles de la vision, de l'odorat ou du goût, du sommeil, de la mémoire et de l'attention, douleurs thoraciques, abdominales, musculaires. Pour éviter les intoxications au CO, il faut faire vérifier et entretenir régulièrement les installations de chauffage et de production d'eau chaude, ainsi que les conduits de fumée par un professionnel qualifié. Il est aussi conseillé d'aérer au moins dix minutes par jour, de maintenir les systèmes de ventilation en bon état de fonctionnement et de ne jamais boucher les entrées et sorties d'air.

Enfin, il ne faut jamais utiliser, pour se chauffer, des appareils non destinés à cet usage (cuisinière, barbecue, etc.) et ne jamais faire fonctionner les chaf-fages d'appoint en continu¹.



© DR

¹ Inpes. Intoxication au monoxyde de carbone. www.inpes.sante.fr/10000/themes/sante_environnement/monoxyde-de-carbone/precautions.asp

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Prise en charge d'un lupus érythémateux systémique chez une femme en âge de procréer

Une patiente d'origine martiniquaise atteinte d'un lupus érythémateux systémique vient à l'officine dans le cadre du renouvellement de son traitement chronique par hydroxychloroquine. Une micropilule progestative lui a été prescrite en remplacement de son ancienne contraception estroprogestative, déconseillée chez les femmes lupiques.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - désogestrel ; hydroxychloroquine ; lupus érythémateux systémique ; méloxicam

Treatment of systemic lupus erythematosus in a woman of child-bearing age. A patient of Martinique origin suffering from systemic lupus erythematosus comes to the pharmacy with a repeat prescription for hydroxychloroquine. A progestogen-only pill has also been prescribed to replace her former combined oral contraceptive pill which is not recommended for women with lupus.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - desogestrel; hydroxychloroquine; meloxicam; systemic lupus erythematosus

Le lupus érythémateux est une connectivité fréquente, spontanément grave, caractérisée par la production d'anticorps anti-nucléaires dirigés contre l'ADN natif.

Il constitue le prototype des maladies auto-immunes non spécifiques d'organe. Le lupus érythémateux disséminé s'associe parfois au syndrome des anticorps antiphospholipides,

qui se manifeste par la survenue de thromboses récidivantes et la présence d'anticorps antiphospholipides. Il s'agit d'une pathologie à prédominance féminine dans 85 % des cas. En France, sa prévalence est estimée à 40 pour 100 000 et son incidence annuelle à 5 cas pour 100 000. La maladie serait plus grave chez les personnes d'origine antillaise. Elle peut toucher les organes (peau, articulations, reins, cœur...). Même s'il existe des études divergentes concernant l'influence des estroprogestatifs sur les femmes lupiques, notamment la survenue de thromboses, le principe de précaution s'impose. La contraception repose donc essentiellement sur les micropilules progestatives.

Profil de la patiente

Olivia Q. est une jeune femme âgée de 27 ans, originaire de Fort-de-France, en Martinique, et vit en couple depuis trois mois. Elle souffre depuis 18 mois d'un lupus érythémateux systémique

Françoise
COUIC-MARINIER^{a,*}
Docteur en pharmacie

François PILLON^b
Pharmacien

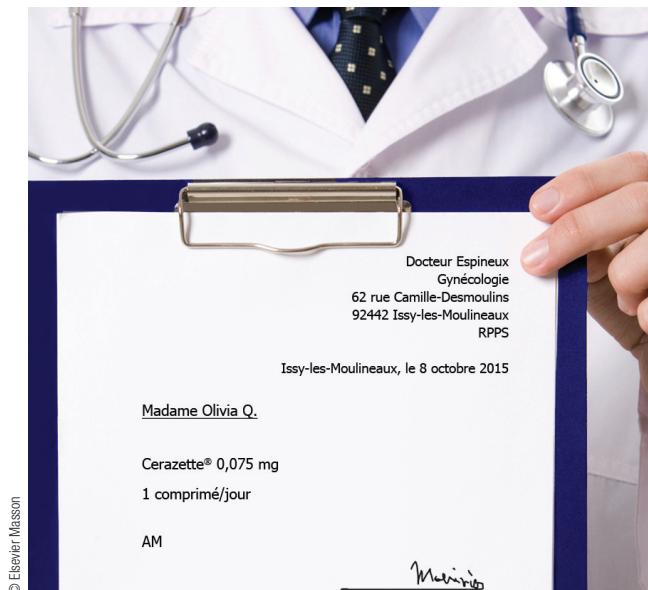
^a5 rue Aristide-Maillol,
87350 Panazol, France

^bService de pharmacologie
clinique, Faculté de médecine
Laennec, 8 rue Guillaume-
Paradin, 69008 Lyon, France



Figure 1. Prescription d'un traitement contre le lupus érythémateux systémique.

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
marinier.francoise@wanadoo.fr
(F. Couic-Marinier).



© Elsevier Masson

Figure 2. Prescription d'une pilule contraceptive.

avec manifestation cutanéo-articulaire. Cette patiente a présenté un vespertilio au moment du diagnostic, c'est-à-dire une éruption érythémateuse au niveau du nez et des pommettes, et souffre de manière chronique d'une photosensibilité. Elle a subi, par ailleurs, deux poussées d'arthrite au niveau des métacarpophalangiennes. D'un point de vue biologique, il a été retrouvé au moment des poussées un syndrome inflammatoire et, d'un point de vue sérologique, les anticorps antinucléaires et anti-ADN natifs étaient positifs. Au diagnostic, il n'existe pas de syndrome des anticorps antiphospholipides associé. La patiente se présente à l'officine pour le renouvellement de son traitement. Elle a aussi consulté son gynécologue qui a refusé de lui prescrire son ancien contraceptif (Adepal®) en raison de sa pathologie.

Antécédents

La patiente n'a pas d'antécédents particuliers. Les premières lésions qui sont apparues ont été assimilées à de l'acné, donc soignées par des antibiotiques en topique cutané. Mlle Q. est une fumeuse active, à raison de 15 cigarettes par jour.

Recevabilité des ordonnances

Les ordonnances émanent de médecins spécialistes. Elles sont datées, signées, non renouvelables ; elles sont donc recevables (figures 1 et 2). Il existe des génériques pour les spécialités Plaquinil® (hydrochloroquine), Mobic® (méloxicam) et Cerazette® (désogestrel 75), mais la jeune femme n'en veut pas et préfère payer le complément.

Questions préalables

◆ Question du pharmacien :

« Prenez-vous d'autres traitements (même en automédication) ? »

Réponse : « Non, pas en ce moment, sauf, parfois, de l'homéopathie. »

◆ Question de la patiente :

« On m'a dit que j'avais un vespertilio, qu'est-ce que c'est ? »

Réponse : « Vespertilio veut dire "chauve-souris", car les lésions que vous avez sur le visage sont en forme "d'aile de chauve-souris". »

Analyse du traitement

◆ Plaquinil® : l'hydroxychloroquine, utilisée ici dans le lupus érythémateux systémique, appartient au groupe de médicaments appelés anti-inflammatoires et anti-paludiques. La substitution du groupe hydroxyéthyl au groupe éthyl sur la chaîne latérale de la 4-amino-quinoléine lui confère une action anti-inflammatoire et antalgique. L'effet antalgique peut apparaître rapidement. L'action sur les signes articulaires est en général retardée.

◆ Mobic® : le méloxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de la famille des oxicams, ayant des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. Comme tous les AINS, il s'agit d'un inhibiteur de la production des prostaglandines, médiateur de l'inflammation.

◆ Cerazette® : le désogestrel est un progestatif. Son effet contraceptif est lié à une inhibition de

l'ovulation à 100 %, contrairement aux autres progestatifs. Les autres effets incluent une augmentation de la viscosité de la glaire cervicale. Il convient particulièrement aux femmes qui allaitent et à celles qui ne peuvent pas ou ne veulent pas utiliser d'estrogènes.

Effets indésirables

◆ Plaquinil® : troubles digestifs (nausées, vomissements, perte d'appétit), troubles de l'accommodation, vision floue, dépôt sur la cornée, hépatites.

◆ Mobic® :

- effets indésirables digestifs (gastralgies, douleurs ulcérées, ulcère gastroduodénal, nausées, vomissements, diarrhée ou constipation) ;
- réactions allergiques (éruption cutanée, démangeaisons), œdèmes ;
- insuffisance rénale aiguë par inhibition de la production des prostaglandines ;
- plus rarement, bourdonnements aux oreilles, somnolence, augmentation de la pression artérielle, saignement digestif, ulcère gastroduodénal, rétention d'eau.

◆ Cerazette® : l'effet indésirable le plus fréquent serait l'irrégularité des saignements (jusqu'à 50 % lors des essais cliniques). Dans 20 à 30 % des cas, les saignements peuvent survenir plus fréquemment alors que chez 20 % des femmes, ils sont moins fréquents, voire totalement absents. Ils peuvent être également de plus longue durée. Au bout de quelques mois de traitement, ils tendent à s'espacer.

Les autres effets indésirables seraient : acné, modification de l'humeur, diminution de la libido, humeur dépressive, céphalées, mastodynies, nausées, prise de poids et écoulement mammaire.

Signes d'alerte

Certains symptômes incitent à orienter la patiente vers son médecin

traitant ou les urgences : douleurs de type ulcéreuse (Mobic[®]) ; troubles de la vue et de l'accommodation, vision altérée des couleurs (Plaquenil[®]) ; toute manifestation allergique (réaction cutanée, œdème...).

Suivi du traitement

◆ Surveillance de l'efficacité :

- absence de poussées lupiques ;
- négativation des anticorps anti-nucléaires ;
- négativation des anticorps anti-ADN-natif.

◆ Évaluation de la tolérance :

- surveillance oculaire en début de traitement, puis tous les 6 à 12 mois dans le but de rechercher des signes de rétinopathies ;
- surveillance rénale (ionogramme sanguin, urée, créatinémie) en début de traitement, puis tous les 6 à 12 mois en cas de traitement AINS prolongé ;
- absence de douleurs gastriques de type ulcéreux.

Médicaments d'automédication à proscrire

◆ Il convient d'éviter tout traitement (même homéopathique au-delà de 4 CH) à base de millepertuis, inducteur enzymatique qui réduit au bout d'une dizaine de jours l'efficacité de l'ensemble des traitements, ce qui est particulièrement préjudiciable dans le cas de la pilule contraceptive.

◆ Les autres AINS (ibuprofène) et l'aspirine doivent être proscrits.

Chronobiologie du traitement (sauf indication médicale contraire)

◆ Plaquenil[®] : un comprimé matin et soir à la fin des repas. En cas d'oubli, la patiente ne doit pas doubler la dose pour compenser.

◆ Mobic[®] : la posologie maximale est de 15 mg par jour, soit un à deux comprimé(s) à 7,5 mg ou un demi. La prise de ce médicament se

fait en une seule fois, les comprimés devant être avalés avec un grand verre d'eau, au milieu d'un repas. En cas d'oubli, le traitement doit être poursuivi normalement avec la prise suivante.

◆ Cerazette[®] : un comprimé par jour, chaque jour, sans interruption et sans tenir compte de possibles saignements, à la même heure, de sorte que l'intervalle entre la prise de deux comprimés soit toujours de 24 heures, avec une petite quantité de boisson. Le premier comprimé doit être pris le premier jour des règles. Une nouvelle plaquette doit être commencée dès que la précédente est terminée.

La jeune femme doit débuter ce nouveau traitement contraceptif de préférence le jour suivant la prise du dernier comprimé actif (c'est-à-dire le dernier comprimé contenant des principes actifs) de la plaquette de son précédent contraceptif. L'usage d'une contraception supplémentaire n'est pas nécessaire.

Elle peut également le commencer au plus tard le jour suivant la période habituelle sans prise de comprimés. Dans ce cas, l'utilisation d'un second moyen de contraception est recommandée pendant les sept premiers jours.

La protection contraceptive peut être réduite si plus de 36 heures s'écoulent entre la prise de deux comprimés.

Si l'oubli est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise, il faut prendre immédiatement le comprimé oublié, puis le prochain à l'heure habituelle.

Lorsque l'oubli est constaté plus de 12 heures après l'heure normale de la prise, la femme doit utiliser une méthode de contraception supplémentaire pendant les sept jours suivants.

Si cet oubli survient pendant la première semaine d'utilisation et que des rapports sexuels ont eu lieu au cours des sept jours précédents, il existe un risque de grossesse.

Conseils associés

◆ Il convient de conseiller à la patiente de consommer :

- de l'ail, de l'oignon et des œufs, qui contiennent du soufre, contribuant à la réparation des os, du cartilage et des tissus conjonctifs, ainsi que des oméga 3 pour prévenir l'arthrite et protéger la peau ;
- de l'ananas frais pour la bromélaïne qui aide à réduire l'inflammation, ou du jus de noni ;
- du fer, mais surtout pas sous forme de supplément qui contribuerait à entretenir la douleur, l'inflammation et la destruction des articulations.

◆ En revanche, la patiente doit éviter : le sucre, les huiles et graisses saturées, les fritures, les produits laitiers, les viandes rouges, la caféine, le sel et le tabac. Puisqu'elle est fumeuse, des solutions alternatives doivent lui être présentées. De même, il doit lui être transmis le numéro d'une consultation spécialisée.

◆ Il est conseillé d'adopter un bon équilibre entre effort physique et détente, comme il est important de conserver le plus long-temps possible son activité professionnelle, quitte à aménager son poste de travail ou à bénéficier d'un reclassement.

◆ En cas de douleurs, l'application de la chaleur ou du froid (selon les personnes) est recommandée.

◆ Toute grossesse doit être programmée car elle constitue un facteur de risque de poussées lupiques pouvant justifier l'instauration ou la majoration d'une corticothérapie.

◆ La spécialité Plaquenil[®] étant photosensibilisante, il est conseillé de porter des vêtements longs et/ou d'éviter l'exposition solaire. Celle-ci doit être progressive, même par temps nuageux, avec application d'une crème solaire à indice de protection élevé et à spectres anti-UVB et UVA. ▶

Déclaration d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Prise en charge thérapeutique de l'ostéoporose

avant-propos

Mieux prévenir, dépister et traiter l'ostéoporose, un enjeu de santé publique

Sommaire

Dossier coordonné par

Jacques Buxeraud
Professeur des Universités,
professeur de chimie
thérapeutique

Mieux prévenir, dépister et traiter l'ostéoporose, un enjeu de santé publique **17**
Xavier Guillot, Daniel Wendling

Les différents types d'ostéoporose et leurs stratégies thérapeutiques **18**
Xavier Guillot

Les traitements anti-ostéoporotiques : une efficacité antifracturaire démontrée **23**
Xavier Guillot

L'ostéoporose est un problème de santé publique, notamment en raison de la morbi-mortalité liée aux fractures qui est appelée à croître compte tenu de l'évolution démographique. Le nombre annuel de nouveaux cas de fractures du col fémoral est estimé à 50 000 en France.

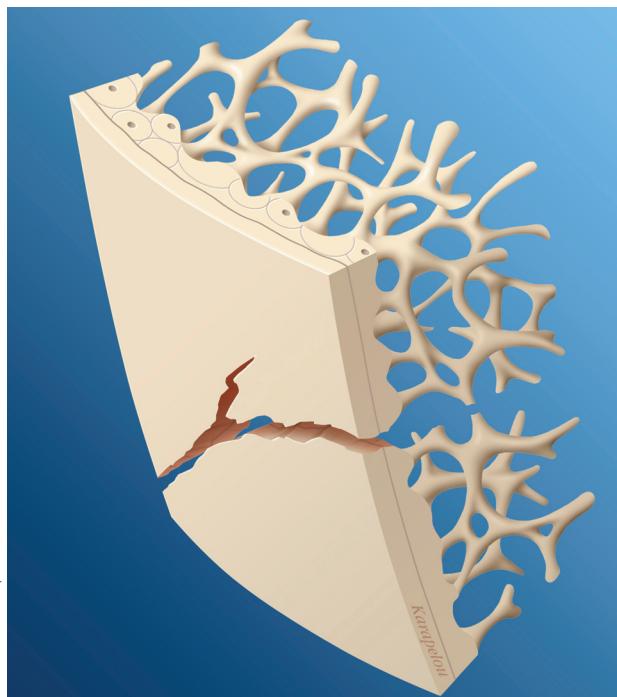
L'ostéoporose coûterait ainsi environ 3 500 millions d'euros par an à l'Union européenne pour les seuls frais d'hospitalisation.

En outre, environ deux tiers des fractures vertébrales sont asymptomatiques ou non diagnostiquées. Les traitements anti-ostéoporotiques actuels permettent de réduire le risque de fracture, mais sont encore insuffisamment prescrits, avec une observance thérapeutique souvent médiocre.

L'ostéoporose reste, en effet, trop souvent banalisée et de nombreux patients ne reçoivent pas de traitement adapté après un premier épisode fracturaire. Les supplémentations en calcium et en vitamine D, largement prescrites, ne suffisent pas à traiter une ostéoporose, ni à éviter la survenue de fractures.

L'ostéodensitométrie reste le *gold standard* pour le diagnostic et le suivi à l'issue de chaque séquence thérapeutique. Toute ostéoporose nécessite par ailleurs un bilan étiologique minimal ainsi qu'un bilan phosphocalcique initial afin de ne pas méconnaître une éventuelle ostéoporose secondaire à une autre pathologie.

À l'officine, le pharmacien délivre fréquemment des ordonnances pour le traitement de l'ostéoporose. Il est donc particulièrement important pour lui de bien connaître la pathologie et la stratégie thérapeutique actuelle, afin de participer au mieux à la prévention, au dépistage et à l'amélioration de l'observance des traitements. Des séquences thérapeutiques sont actuellement en cours d'évaluation (à l'image du relais tériparatide-bisphosphonate)



pour mieux codifier la prise en charge au long cours de cette pathologie. ▶

Déclaration d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Xavier GUILLOT*
Docteur en médecine-rhumatologie, praticien hospitalier

Daniel WENDLING
Docteur en médecine-rhumatologie, professeur des Universités, praticien hospitalier

Service de rhumatologie, CHU de Besançon,
3 boulevard Alexandre-Fleming, 25030 Besançon, France

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail : xguillot@chu-besancon.fr (X. Guillot).

Les différents types d'ostéoporose et leurs stratégies thérapeutiques

Xavier GUILLOT

Docteur en médecine-rhumatologie, praticien hospitalier

Service de rhumatologie,
CHU de Besançon,
3 boulevard Alexandre-Fleming, 25030 Besançon,
France

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette, caractérisée par une réduction de la résistance osseuse. La densité osseuse basse et la détérioration de la micro-architecture osseuse conduisent à une augmentation du risque de fractures. L'ostéoporose primitive est principalement féminine, liée à l'âge et à la ménopause. Les ostéoporoses secondaires, iatrogènes, toxiques, endocrinianes ou métaboliques, sont plus fréquentes chez l'homme. Le traitement n'est justifié qu'en cas de risque élevé de fracture, défini par l'ostéodensitométrie et/ou les autres facteurs de risque fracturaire.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - facteur de risque ; fracture osseuse ; ostéodensitométrie ; ostéoporose ; prévention ; traitement anti-ostéoporotique

The different types of osteoporosis and available treatment strategies. Osteoporosis is a diffuse disease of the skeleton, characterised by a reduction of bone resistance. Low bone density and the deterioration of the bone micro-architecture lead to an increased risk of fractures. Primitive osteoporosis is more common in women and is linked to age and the menopause. Secondary, iatrogenic, toxic, metabolic or endocrine-related types of osteoporosis are more frequent in men. Treatment is only justified when there is a higher risk of fracture, defined by bone densitometry and/or other risk factors of fractures.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - anti-osteoporosis treatment; bone densitometry; bone fracture; osteoporosis; prevention; risk factor

L'os est le siège d'un cycle ostéoformation/résorption osseuse appelé remodelage osseux, résultant d'une mise en jeu coordonnée et successive des ostéoblastes (cellules ostéoformatrices) et des ostéoclastes (cellules de la résorption osseuse). La résorption osseuse par les ostéoclastes est principalement contrôlée par l'interaction RANK (récepteur membranaire de l'ostéoclaste contrôlant sa différenciation)/RANK-ligand (RANKL, exprimé et sécrété par l'ostéoblaste, avec des formes membranaire et soluble). RANKL peut être inhibée par l'ostéoprotégérine, forme soluble du récepteur. L'ostéoclaste exerce ensuite son action de résorption osseuse par le biais d'enzymes protéolytiques telles que la cathepsine K. L'ostéoformation est, quant à elle, sous la dépendance de la voie Wnt (protéine transmembranaire ostéoblastique) et peut être inhibée par les protéines DKK-1 et sclerostine (SOST), qui bloquent de manière compétitive l'interaction Wnt-LRP5. Ces voies moléculaires représentent autant de cibles thérapeutiques actuelles ou à venir (anticorps anti-RANKL, antisclerostine, anticathepsine K).

Ostéoporose postménopausique

L'ostéoporose post-ménopausique correspond à une perte osseuse accélérée survenant après la ménopause, suite à une chute des taux d'estrogènes.

L'ostéodensitométrie, au cœur des stratégies thérapeutiques

◆ **La densité osseuse est mesurée par absorptiométrie biphotonique** (ou ostéodensitométrie). De nombreuses études épidémiologiques montrent qu'une densité osseuse basse est un facteur de risque majeur de fracture. L'unité est le gramme par centimètre carré d'hydroxyapatite. Les densitomètres nécessitent des contrôles de qualité et un étalonnage régulier.

◆ **Le T-score** est l'écart-type (en déviation standard [DS]) de la densité minérale osseuse (DMO) mesurée sur un site (col fémoral, rachis lombaire) par rapport à la moyenne de DMO d'une population de référence de même sexe au pic de masse osseuse (à l'âge de 20 ans). Les mesures se font généralement au rachis lombaire (os trabéculaire) et au col fémoral, ou à défaut au poignet (os cortical).

D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [1], une densité osseuse est considérée comme normale pour un T-score supérieur ou égal à -1 DS. Il est question d'ostéopénie entre -1 et -2,5 DS et d'ostéoporose densitométrique pour des valeurs de T-score inférieures ou égales à -2,5 DS.

Toutefois, d'après les dernières recommandations du Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (Grio) [2], le seuil d'intervention thérapeutique

Adresse e-mail :
xguillot@chu-besancon.fr
(X. Guillot).

se situe plutôt à -3 DS en l'absence de fracture ostéoporotique ou de facteur de risque majeur de fractures (figure 1). Le risque fracturaire est multiplié par un facteur 2 pour chaque diminution d'une déviation standard du T-score.

◆ **L'ostéodensitométrie par méthode biphotonique est prise en charge** par l'Assurance maladie sur prescription médicale et pour les patients à risques. Elle est remboursée à 70 % sur la base d'un tarif fixé à 39,96 €.

◆ **Dans la population générale**, l'examen est indiqué en cas de fracture vertébrale, de fracture périphérique sur traumatisme de faible énergie, ou de pathologie/traitements potentiellement inducteur d'ostéoporose :

- corticothérapie générale d'au moins 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone pendant trois mois (de préférence au début du traitement) ;
- hypogonadisme prolongé ;
- hyperthyroïdie évolutive non traitée ;
- hypercorticisme ;
- hyperparathyroïdie primitive ;
- ostéogenèse imparfaite.

◆ **Chez la femme ménopausée**, un premier examen densitométrique est indiqué en cas de facteurs de risque d'ostéoporose ou de fracture (tableau 1). Un examen de contrôle doit être effectué à l'arrêt du traitement anti-ostéoporotique, hors arrêt précoce pour effet indésirable, et peut être envisagé trois à cinq ans après un examen préalable montrant une DMO normale ou une ostéopénie chez une femme ménopausée sans fracture.

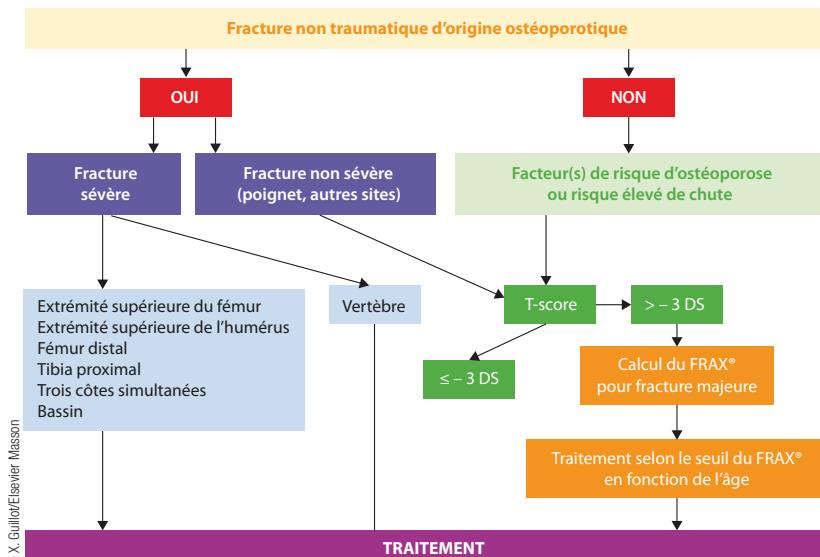


Figure 1. Recommandations du Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (Grio) pour l'instauration d'un traitement anti-ostéoporotique [2].

Le logiciel VFA® pour le dépistage de fractures vertébrales

Le logiciel VFA® est un logiciel optionnel installé sur les appareils d'ostéodensitométrie permettant d'obtenir un cliché de profil du rachis lombaire (dépistage des tassements vertébraux lors de l'examen). Cet examen présente un intérêt majeur étant donné que deux tiers des

Tableau 1. Facteurs de risque d'ostéoporose et de fracture.

Densité minérale osseuse (DMO) ou fracture	Facteurs de risque
DMO basse (réversible)	Hypogonadisme, hyperthyroïdie... Faible activité physique, immobilisation... Insuffisance en calcium/vitamine D Tabac, alcool Corticothérapie (au moins 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone pendant trois mois) Pathologie ostéopénante (malabsorption, polyarthrite rhumatoïde, néphropathie, hyperparathyroïdie primitive...)
DMO basse (irréversible)	Ménopause précoce Âge Sexe féminin Indice de masse corporelle (IMC) < 19 Puberté tardive Ethnie (non africaine)
Fracture (réversible)	DMO basse Tabac, café... Problèmes visuels, antécédents de chutes Traitements sédatifs Sarcopénie, manque d'exercice, faible exposition solaire Mauvais état de santé, maladie de Parkinson Faible poids
Fracture (irréversible)	Âge Antécédent maternel de fracture du col fémoral Antécédent personnel de fracture Grande taille Déficience mentale Puberté tardive Longueur du col fémoral

Prise en charge thérapeutique de l'ostéoporose

fractures vertébrales sont asymptomatiques et que la découverte d'un tassement vertébral ostéoporotique implique l'instauration systématique d'un traitement à visée osseuse en l'absence de toute contre-indication (figure 1).

En effet, une femme ayant une fracture vertébrale présente une multiplication par quatre du risque de nouvelle fracture vertébrale, qui augmente ensuite avec le nombre de fractures. Cet examen pourrait donc permettre de dépister et de traiter une population à haut risque de fracture, indépendamment des valeurs de DMO.

La qualité osseuse, un autre paramètre

La DMO rend compte de près de 60 % de la résistance osseuse, les 40 % restants étant liés à des paramètres qualitatifs reflétant la macro- et la micro-architecture osseuse (géométrie osseuse, épaisseur corticale, connectivité des travées osseuses...). Ces paramètres architecturaux sont de mieux en mieux connus grâce à l'analyse micro-scanographique sur biopsies osseuses, et font dorénavant partie des critères d'évaluation dans les essais thérapeutiques.

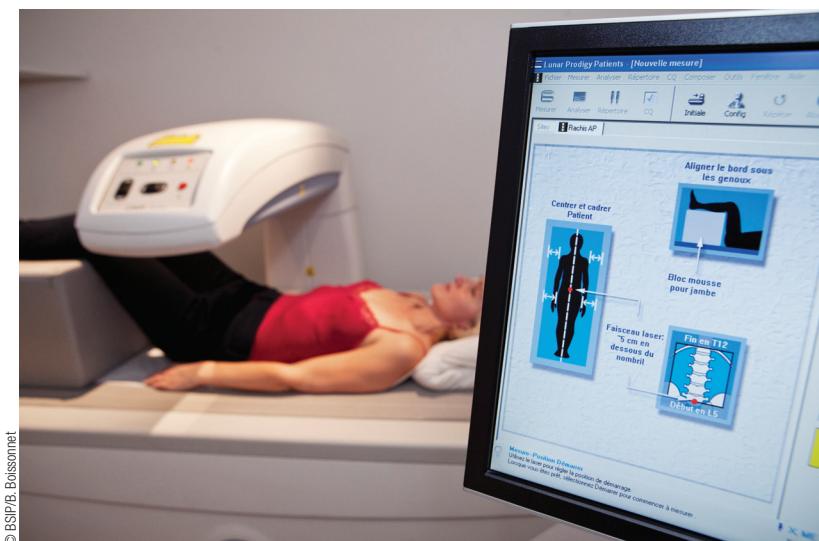
La qualité osseuse peut être approchée de manière plus indirecte par des techniques de traitement informatique d'images radiographiques.

Le Trabecular Bone Score, un outil en cours de validation

Le *Trabecular Bone Score* (TBS) est un paramètre de texture osseuse obtenu par un traitement informatique des images d'ostéodensitométrie. Cet outil a démontré dans certaines études un intérêt dans la prédition du risque de fracture par fragilité, notamment en association à la mesure de DMO, mais ces résultats préliminaires doivent encore être validés à plus grande échelle. L'intégration du TBS dans l'outil d'évaluation des risques de fracture FRAZ (pour *Fracture Risk Assessment Tool*) (figure 2) pour l'estimation individuelle du risque fracturaire est en cours. La texture osseuse peut également être évaluée à partir d'images radio- ou scanographiques.

Un recueil indispensable des facteurs de risque

Pour un niveau de DMO donné, le risque de fracture du col fémoral s'accroît d'un facteur 2 pour toute



Une densité osseuse basse, mesurée par ostéodensitométrie, est un facteur de risque majeur de fracture.

Variations de la masse osseuse au cours de la vie

- ◆ **La masse osseuse augmente rapidement pendant la croissance**, et continue d'augmenter pendant quelques années jusqu'à atteindre un pic : la masse osseuse maximale. Les sujets ayant une masse osseuse maximale faible sont probablement plus exposés à l'ostéoporose que les autres.
- ◆ **Le pic de masse osseuse** est en partie déterminé par la génétique, mais il est très influencé par la nutrition et l'activité physique.
- ◆ **La masse osseuse se maintient en général à son maximum** environ 20 ans chez l'homme, puis diminue de 0,5 à 1 % par an. Chez la femme, la décroissance de la masse osseuse commence quelques années avant la ménopause et se poursuit au rythme de 1 à 2 % par an durant huit à dix ans, puis ralentit jusqu'à ce que son rythme soit le même que chez l'homme. Chez certains, cette

diminution de la masse osseuse est sans conséquence grave, mais chez d'autres, une ostéoporose peut se constituer, notamment chez les sujets ayant la plus faible masse osseuse maximale, ou qui présentent certains facteurs de risque. Cette ostéoporose s'accroît avec l'âge et elle est d'autant plus marquée que les facteurs de risque sont nombreux. On reconnaît comme facteurs de risque : l'âge, le sexe féminin, la génétique (antécédents familiaux d'ostéoporose), l'inactivité physique, une carence vitamino-calcique, le tabagisme, l'alcoolisme, un faible poids, un faible indice de masse corporelle (IMC), la ménopause, des pathologies ou traitements inducteurs d'ostéoporose.

Source : Haute Autorité de santé (HAS). Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Note de synthèse. Juillet 2006.

augmentation de l'âge de 10 ans à partir de 65 ans. De façon générale, toutes localisations confondues, les femmes ayant un antécédent fracturaire ont un risque de nouvelle fracture multiplié par deux. Chez les femmes âgées, plus de 80 % des fractures non vertébrales sont la conséquence d'une chute. La prévention des chutes fait donc partie intégrante des stratégies thérapeutiques dans l'ostéoporose.

L'intérêt de l'outil FRAX dans la décision thérapeutique

À niveau de DMO égale, le risque de fracture augmente beaucoup avec l'âge et le nombre d'autres facteurs de risque fracturaire.

L'outil FRAX [3] a été proposé par l'OMS afin de mieux évaluer le risque de fracture en intégrant la densitométrie osseuse et les principaux facteurs de risque d'ostéoporose, et ainsi mieux cibler les indications thérapeutiques (figure 2).

Il permet de calculer, pour un patient donné, un risque de fracture ostéoporotique à 10 ans et fournit un seuil de risque au-delà duquel un traitement anti-ostéoporotique à visée antifracturaire devient indiqué.

Certains facteurs ne sont toutefois pas pris en compte par le FRAX et doivent néanmoins être intégrés dans une éventuelle décision thérapeutique :

- risque de chute ;
- insuffisance en vitamine D ;
- pathologies ostéopéniantes ;
- traitements ostéopéniants ;
- DMO lombaire ;
- tassements vertébraux.

Cet outil est disponible sur internet et facilement utilisable en pratique courante.

Outil de Calcul

Veuillez répondre aux questions ci-dessous pour calculer la probabilité de fracture sur 10 ans sans ou avec DMO

Pays: Royaume-Uni Nom/Identité:

[A propos des facteurs de risques](#)

Questionnaire:

1. Âge (entre 40 et 90 ans) ou Date de Naissance	10. Ostéoporose secondaire
Âge: <input type="text"/>	<input checked="" type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui
Date de Naissance: <input type="text"/>	11. Acool trois unités par jour ou plus
A: <input type="text"/> M: <input type="text"/> J: <input type="text"/>	<input checked="" type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui
2. Sexe	12. DMO du Col Fémoral (g/cm ²)
<input checked="" type="radio"/> Masculin <input type="radio"/> Féminin	<input type="text"/> Choisissez BMD <input type="button" value="▼"/>
3. Poids (kg)	<input type="button" value="Effacer"/> <input type="button" value="Calculer"/>
4. Taille (cm)	
5. Fracture antérieure	<input checked="" type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui
6. Parents ayant eu une fracture de la hanche.	<input checked="" type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui
7. Actuellement Fumeur	<input checked="" type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui
8. Glucocorticoïdes	<input checked="" type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui
9. Polyarthrite rhumatoïde	<input checked="" type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui

Figure 2. Outil FRAX (pour *Fracture Risk Assessment Tool*, ou outil d'évaluation des risques de fracture).

Ostéoporose masculine

◆ **Un homme sur huit âgé de plus de 50 ans aura au moins une fracture ostéoporotique.** L'ostéoporose masculine est souvent sous-diagnostiquée et sous-traitée. De plus, 50 à 70 % des ostéoporoses masculines sont secondaires. Les trois étiologies principales d'ostéoporose secondaire masculine sont (encadré 1) :

- la corticothérapie au long cours ;
- l'éthylique chronique ;

Encadré 1. Les différentes causes des ostéoporoses secondaires

- ◆ **Causes endocrinien**nes : hypercorticisme, hypogonadisme, aménorrhée/carence estrogénique, déficit androgénique, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie primitive.
- ◆ **Causes métaboliques** : affections digestives (entérocolopathies inflammatoires, maladie coeliaque...), anorexie mentale, insuffisance rénale chronique, tubulopathies rénales, hypercalciurie, carence en vitamine D, rachitismes, ostéoporose gravidique, cirrhose.
- ◆ **Causes toxiques** : alcool, tabac.
- ◆ **Causes génétiques** : maladie de Léchtein, rachitisme vitamino-résistant, hypercalciurie familiale, syndrome de Marfan, mucoviscidose, hémochromatose.
- ◆ **Causes iatrogènes** : corticoïdes, anti-aromatases (Arimidex®, Femara®, Aromasin®), agonistes de la *Gonadotropin Releasing Hormone* ou GnRH (Zoladex®, Enantone®, Décapeptyl®), anti-

épileptiques, antirétroviraux, diurétiques de l'anse, glitazones, héparine et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) au long cours, antidépresseurs (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou ISRS), neuroleptiques, lithium.

- ◆ **Néoplasies/hémopathies** : myélome, lymphome, métastases osseuses, mastocytose.
- ◆ **Pathologies inflammatoires** : polyarthrite rhumatoïde, lupus, spondyloarthrite, broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- ◆ **Handicaps neuromusculaires (déafférentation)** : traumatismes médullaires, immobilisation prolongée.
- ◆ **Ostéoporose idiopathique** : un tiers des femmes ostéoporotiques non ménopausées, terrain familial fréquent, hommes âgés de moins de 60 ans.

Références

- [1] World Health Organisation (WHO). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. Geneva: WHO Technical Report 1994;843.
- [2] Brot K, Cortet B, Thomas T et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. Joint Bone Spine. 2012;79:304-13.
- [3] Kanis JA, Black D, Cooper C et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. Osteoporos Int. 2002;13:527-36.



© Fotolia.com/Ljupco Smokovski

L'ostéoporose masculine est souvent sous-diagnostiquée et sous-traitée.

Références

[4] Briot K, Cortet B, Roux C et al. Actualisation 2014 des recommandations sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite. Rev Rhum. 2014;81:385-94.

[5] Haute Autorité de santé (HAS). Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Note de synthèse. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf

Déclaration d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

- l'hypogonadisme (hormonothérapie dans les néoplasies prostatiques notamment).

◆ **Plusieurs médicaments ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'ostéoporose masculine** en France :

- les bisphosphonates tels que l'alendronate 10 mg et le risédronate 5 mg (non utilisés en pratique), le risédronate 35 mg (Actonel[®]) et l'acide zolédrionique 5 mg (Aclasta[®]);
- le tériparatide (Forsteo[®]), remboursé à partir de deux fractures vertébrales, pour une durée maximale de traitement de 18 mois.

Le ranélate de strontium (Protelos[®]) avait l'AMM dans cette indication, mais n'est plus remboursé depuis mars 2015.

Le dénousumab (Prolia[®]) ne dispose pas actuellement de l'AMM en France pour l'ostéoporose masculine, malgré qu'une réduction du risque fracturaire ait été démontrée dans cette indication.

Ostéoporose cortisonique

◆ **En cas de prescription d'une corticothérapie par voie générale** (au moins 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone pendant trois mois), il est recommandé de réaliser un dépistage et, le cas échéant, un traitement de l'ostéoporose cortico-induite (encadré 1).

La perte osseuse survient rapidement sous traitement par corticoïde ; elle est maximale les six premiers mois, avec une amplitude globale liée à la dose cumulée. Le risque de fracture est augmenté, avec notamment un risque de fracture vertébrale multiplié par trois (effet très fortement lié à la dose quotidienne reçue).

◆ **Le traitement hormonal substitutif et la supplémentation vitamino-calcique** ont montré un effet bénéfique sur le maintien de la DMO, notamment lombaire, sous corticoïdes. Les bisphosphonates et le tériparatide (Forstéo[®]) ont, en outre, fait la preuve d'une diminution du risque fracturaire dans cette indication (essentiellement au rachis lombaire).

◆ **Les recommandations de prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite** ont récemment été actualisées [4]. Dans les deux groupes de recommandations, il est préconisé de débuter un traitement anti-ostéoporotique en cas d'antécédent de fracture par fragilité osseuse. Le seuil densitométrique d'intervention thérapeutique diffère toutefois entre ces deux groupes. Dans les recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) de 2006 [5], il est en effet recommandé de débuter un traitement anti-ostéoporotique en cas de T-score inférieur ou égal à -1,5 DS sur l'un des sites de mesure densitométrique. En revanche, selon les recommandations, plus récentes, du Grio [4], un traitement doit systématiquement être débuté chez les femmes ménopausées et les hommes âgés de plus de 50 ans en cas :

- de dose de corticoïde supérieure ou égale à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone ;
- d'antécédent de fracture de faible énergie ;
- d'âge supérieur ou égal à 70 ans ;
- de T-score inférieur à -2,5 DS sur l'un des deux sites de mesure.

Dans les autres cas, les auteurs recommandent d'utiliser l'outil FRAX (figure 2) pour guider la décision de traitement.

◆ **Les médicaments ayant l'AMM et remboursés dans le cadre de l'ostéoporose cortico-induite** sont l'acide zolédrionique (Aclasta[®]) et le tériparatide 20 µg SC (Forsteo[®]), remboursement à partir de deux fractures vertébrales).

Le risédronate 5 mg (Actonel[®]) et l'alendronate 5 mg (Fosamax[®]) sont utilisés en pratique sous leurs formes hebdomadaires (35 et 70 mg/semaine respectivement). Quant à l'étidronate 400 mg (Didronel[®]), il ne l'est actuellement quasiment plus. ▶

Les traitements anti-ostéoporotiques : une efficacité antifracturaire démontrée

Le traitement de l'ostéoporose repose sur deux grands types de médicaments, les traitements antirésorbeurs et les traitements ostéoformateurs. L'objectif de cette prise en charge est de prévenir la survenue de fractures.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - fracture ; ostéoporose ; remodelage osseux ; traitement antirésorbeur ; traitement ostéoformateur

Anti-osteoporosis treatments: proven anti-fracture efficacy. The treatment of osteoporosis is based on two types of medication, antiresorptive drugs and osteoformative therapies. The aim of this treatment is to prevent the occurrence of fractures.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - antiresorptive treatment; bone remodelling; fracture; osteoformative treatment; osteoporosis

Xavier GUILLOT
Docteur en médecine-rhumatologie, praticien hospitalier

Service de rhumatologie,
CHU de Besançon,
3 boulevard Alexandre-Fleming, 25030 Besançon,
France

Les traitements anti-ostéoporotiques actuels [1] sont classés en deux grandes catégories correspondant aux deux phases du remodelage osseux : les traitements antirésorbeurs (bisphosphonates, dénusumab) et les traitements ostéoformateurs (parathormone [PTH] recombinante). Le choix est guidé par le type de fracture et les principales contre-indications de chacun de ces traitements. Une connaissance accrue des mécanismes physiologiques mis en jeu lors du remodelage osseux et de l'ostéoporose a permis l'identification récente de nouvelles cibles thérapeutiques (sclérostine, cathepsine K...).

Possibilités thérapeutiques actuelles

Si les bisphosphonates restent le traitement de première intention, d'autres médicaments sont prescrits.

Les bisphosphonates

Les bisphosphonates inhibent le remodelage osseux : inhibition initiale de la résorption osseuse, puis secondairement de l'ostéoformation. Ils ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et de hanche.

Ils sont remboursés en cas d'antécédent de fracture par fragilité osseuse ou, en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité minérale osseuse (DMO) (T-score < -3 déviations standard [DS]) ou ayant un T-score inférieur ou égal à -2,5 DS associé à d'autres facteurs de risque de fracture et notamment :

- un âge > 60 ans ;
- une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle ;
- un indice de masse corporelle (IMC) < 19 ;

- une fracture du col fémoral chez la mère ;
- une ménopause avant l'âge de 40 ans.

Aucun des principaux bisphosphonates (alendronate, risédronate, acide zolédronique) n'a démontré de supériorité concernant l'effet antifracturaire.

Par ailleurs, deux complications rares mais potentiellement sévères doivent être connues :

- les fractures fémorales atypiques (sous-trochantériennes) ;
- l'ostéonécrose de la mâchoire (ONM).

La durée d'administration et la prise de corticoïdes sont des facteurs de risque identifiés pour ces deux complications, en plus des facteurs dentaires (mauvais état, extractions dentaires) pour l'ONM (*tableau 1*).

Les bisphosphonates sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Enfin, le statut vitamino-calcique doit également être optimisé sous bisphosphonate (supplémentation en calcium et/ou en vitamine D en cas de carence).

◆ **Les formes orales** étant potentiellement inductrices d'œsophagites, les comprimés doivent être pris une fois par semaine (pour les principales molécules que sont le risédronate 35 mg et l'alendronate 70 mg), le matin, à jeun, une demi-heure avant le repas, sans se recoucher, avec un grand verre d'eau du robinet ou faiblement minéralisée. Le risédronate existe également en comprimés à 75 mg (une prise deux jours consécutifs par mois). Certaines formes sont associées à de faibles doses de vitamine D (2 800 ou 5 600 UI par semaine), qui ne sont toutefois pas suffisantes pour corriger une carence et ne dispensent alors pas d'une supplémentation orale par ampoules.

Pour l'alendronate et le risédronate, le recul sur l'effet densitométrique, anti-fracturaire et sur la tolérance est

Adresse e-mail :
xguillot@chu-besancon.fr
(X. Guillot).

Tableau 1. Prévention du risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

Traitements inducteurs (antirésorbeurs)	Mesures préventives
Bisphosphonates (principalement intraveineux chez des patients traités pour néoplasie)	Vérification de l'état dentaire ± consultation de stomatologie avant mise sous bisphosphonate ou denosumab, puis surveillance sous traitement
Denosumab (Prolia®)	Information du patient
Autres médicaments ?	Éviter les bisphosphonates si des soins dentaires chirurgicaux sont prévus dans l'année (soins dentaires superficiels non concernés), en cas de douleur dentaire ou d'appareil dentaire trop mobile Si extraction dentaire, traitement à débuter après cicatrisation complète (un mois environ)

Source : Recommandations de la Société française de stomatologie. www.sfscmfo.fr

respectivement de sept et dix ans de traitement (cinq et quatre ans pour l'effet anti-fracturaire). Chez la femme ostéoporotique de 70-80 ans, ces mêmes médicaments réduisent le risque de fracture vertébrale d'environ 45 % après un an de traitement, et celui de fracture non vertébrale d'environ 50 % après deux ans de traitement [2]. Le risédronate a également démontré un effet anti-fracturaire vertébral chez la femme âgée de plus de 80 ans.

L'ibandronate 150 mg en prise mensuelle (Boniva®) n'a démontré aucun effet antifracturaire sur le fémur (effet anti-fracturaire vertébral de l'ibandronate 2,5 mg/jour). En décembre 2010, la Commission de la transparence de la Haute Autorité de santé (HAS) a émis un avis défavorable au remboursement des trois formes galéniques de ce médicament. Par ailleurs, le risque d'ONM sous bisphosphonate oral est de l'ordre de 0,01 %.

◆ **Les bisphosphonates intraveineux (IV)** sont utiles en cas de problèmes d'observance, et peuvent également être utilisés en cas de mauvaise tolérance digestive.

L'acide zolédronique (Aclasta® 5 mg) est administré par perfusion intraveineuse annuelle de 15 minutes.

L'effet densitométrique et antifracturaire est démontré sur un recul de trois ans de traitement.

L'état dentaire doit être particulièrement surveillé chez les patients traités en raison d'un risque d'ONM potentiellement plus important qu'avec les formes orales (effet anti-résorptif osseux plus puissant). Toutefois, à la posologie utilisée dans l'ostéoporose (5 mg annuels ; dose cumulée dix fois plus faible que celle utilisée dans le traitement des ostéopathies malignes), il n'a pas été démontré de sur-risque d'ONM par rapport aux bisphosphonates oraux. Ce risque est plus important dans les indications oncologiques (Zometa® 4 mg en perfusions mensuelles).

En cas d'hypocalcémie, il est préférable de supplémer les patients en calcium et/ou en vitamine D (selon le mécanisme en cause), si possible avant d'instaurer le bisphosphonate, et de reconstruire la calcémie après traitement.

L'ibandronate IV 3 mg tous les trois mois n'a démontré qu'un effet anti-fracturaire vertébral et a été également déremboursé par avis de la HAS.

Le tériparatide

Le tériparatide (Forstéo®) est un fragment (1-84) de parathormone recombinante administré par voie sous-cutanée (SC) de façon journalière (20 µg SC/jour). Contrairement à l'administration continue de parathormone (perte osseuse accélérée et hyper-résorption), l'effet est essentiellement ostéoformateur, par stimulation de la fonction ostéoblastique (avec une stimulation moindre de la résorption osseuse). L'action sur la densitométrie osseuse serait maximale lorsque le traitement est administré le matin. Le tériparatide a reçu l'AMM en France dans l'ostéoporose post-ménopausique, masculine et cortisonique. Ce traitement est remboursé à partir de deux fractures vertébrales.

L'effet préventif antifracturaire est surtout marqué au rachis lombaire (os trabéculaire), avec une réduction du risque de fracture vertébrale de l'ordre de 65 % [3]. Le tériparatide réduit également le risque de fracture non vertébrale d'environ 50 % sur un suivi de deux ans sous traitement. Le bénéfice antifracturaire spécifique sur la hanche n'a en revanche pas pu être démontré à ce jour faute d'études suffisantes.

Ce traitement s'administre par voie SC de façon journalière pendant 24 mois au maximum, dans le cadre de l'AMM (mais avec un remboursement uniquement sur 18 mois). Cette durée a été fixée suite à la survenue de cas d'ostéosarcomes chez des rats traités par des doses équivalent environ à 20 fois celles utilisées à visée anti-ostéoporotique chez l'homme. Aucun sur-risque de sarcome lié au tériparatide n'a été mis en évidence chez l'homme.

Des cas exceptionnels d'élévation de la calcémie ont été rapportés (bilan phosphocalcique préthérapeutique nécessaire). Le tériparatide est contre-indiqué chez l'insuffisant rénal (clairance de la créatinine < 30 mL/

min), en cas de lésion tumorale osseuse, d'antécédent de radiothérapie, d'hypercalcémie, d'hyperparathyroïdie primitive, de maladie de Paget, d'ostéomalacie ou d'élévation inexpliquée des phosphatases alcalines. Il doit être utilisé avec prudence en cas d'antécédent de lithiase urinaire.

Il peut être prescrit en première intention ou en relais d'un traitement antirésorbeur (par bisphosphonate notamment). Dans le deuxième cas, aucune fenêtre thérapeutique n'est nécessaire. Réciproquement, un traitement antirésorbeur type bisphosphonate doit être privilégié en relais à l'issue du traitement par tériparatide, la DMO chutant à l'arrêt de ce traitement.

Certains cas cliniques suggèrent que le tériparatide pourrait favoriser la régénération osseuse après ONM ou fracture fémorale atypique sous bisphosphonates.

Le tériparatide est un médicament d'exception nécessitant une prescription sur ordonnance spécifique.

Le ranélate de strontium

Disponible sous la forme de granulés pour suspension buvable à 2 g, le ranélate de strontium (Protelos®) est un traitement à la fois ostéoformateur et antirésorptif ("effet découpant" sur le remodelage osseux), qui rééquilibre ainsi le métabolisme osseux en faveur de la formation. La prise est orale (2 g/jour, le soir). Ce traitement diminue de 41 % le risque de fracture vertébrale (étude SOTI [4]) et de 16 % celui de fracture non vertébrale (étude TROPOS [5]) à trois ans. La réduction du risque de fracture de hanche n'était pas significative dans l'analyse principale de l'étude TROPOS (démontrée ensuite dans une analyse *post-hoc* sur un sous-groupe à DMO basse). Les indications de ce traitement se sont restreintes progressivement, en raison d'un sur-risque cardiovasculaire (événements thrombo-emboliques veineux notamment). Quelques cas de réactions allergiques sévères (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* [DRESS] syndrome) ont également été rapportés. L'AMM avait déjà été restreinte en février 2014 aux femmes à faible risque cardiovasculaire avec ostéoporose sévère et contre-indication aux autres traitements anti-ostéoporotiques, suite à une réévaluation à la baisse du service médical rendu (SMR) par la HAS. Ce traitement n'est plus remboursé depuis le 1^{er} mars 2015.

Le dénosumab

Le dénosumab (Prolia®) est un anticorps monoclonal humain anti-*Receptor Activator of Nuclear factor-*kB* Ligand* (RANK-ligand ou RANKL). La molécule RANK est un acteur-clé dans la différenciation ostéoclastique et la résorption osseuse. Le dénosumab agit donc par un mécanisme anti-résorptif. Il s'agit de la première biothérapie (ou traitement ciblé) utilisée dans l'ostéoporose.

◆ **Le RANKL**, protéine membre de la famille du *Tumor Necrosis Factor* (TNF), joue un rôle essentiel dans l'ostéoclastogenèse. Le RANKL et son antagoniste naturel, l'ostéoprotégérine (OPG), protéines exprimées par les ostéoblastes et leurs précurseurs, agissent comme des médiateurs physiologiques essentiels de la différenciation et de la fonction des ostéoclastes. Une diminution du rapport OPG/RANKL conduit à une augmentation de la résorption de l'os dans de nombreuses pathologies osseuses, dont l'ostéoporose post-ménopausique.

La perte osseuse dans l'ostéoporose post-ménopausique résulte d'un déséquilibre entre la résorption et la formation osseuses associé à une accélération du remodelage osseux à la ménopause. La carence en estrogènes induit, au niveau des ostéoblastes, à la fois une augmentation de la production de RANKL, mais aussi une diminution d'OPG, ce qui favorise la différenciation ostéoclastique et la résorption osseuse. Un moyen thérapeutique potentiel pour inhiber le remodelage osseux consiste donc à bloquer le RANKL par un anticorps neutralisant.

Le dénosumab est un anticorps monoclonal (IgG₂) humain qui cible le RANKL. Il se lie de façon spécifique au RANKL avec une forte affinité, empêchant l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Le blocage de l'interaction RANK/RANKL inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes, et diminue ainsi la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire.

Dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fracture, Prolia® réduit significativement le risque de fracture vertébrale et non vertébrale.

◆ **Prolia® est un médicament en liste I.** Après de longues négociations sur le prix de vente (188,58 € pour une seringue préremplie), ce traitement est actuellement remboursé à 65 % dans l'indication « *Traitements de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture* », en deuxième intention, en relais d'un traitement par bisphosphonates. Il s'administre par voie SC (une injection de 60 mg tous les six mois).

◆ **D'après les données de l'étude de phase III FREEDOM** [6], le dénosumab diminue le risque de fracture vertébrale de 70 % après trois ans de traitement, avec un effet antifracturaire dès la première année. Le risque de fracture non vertébrale est réduit de 20 % sur l'ensemble des sites (et de 40 % pour la hanche). L'effet sur l'augmentation densitométrique persiste sur un suivi de huit ans sous traitement, et l'effet antifracturaire sur un suivi de six ans (extensions en ouvert des études princeps).

Le dénosumab possède l'AMM en deuxième intention, en relais aux bisphosphonates (après au moins

trois mois de traitement) dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture, et pour le traitement de la perte osseuse liée à l'hormonothérapie chez les patients atteints de néoplasie prostatique.

Le dénosumab est notamment intéressant chez les insuffisants rénaux, chez qui tous les autres traitements anti-ostéoporotiques sont contre-indiqués en cas de clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min. La calcémie doit toutefois être dosée préalablement et surveillée avec attention chez ces patients, quelques cas d'hypocalcémie sévère ayant été décrits. Le statut vita-mino-calcique doit également être optimisé sous Prolia® (supplémentation en cas de carence). Des demandes d'AMM sont en cours pour l'ostéoporose cortico-induite et l'ostéoporose masculine. Ce traitement pourrait également présenter un intérêt en cas d'ostéoporose chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la voie RANKL étant impliquée dans l'apparition d'érosions articulaires. Il est toutefois peu conseillé d'introduire cet anticorps monoclonal chez les patients déjà traités par une biothérapie ciblée.

Du point de vue de la tolérance, un léger sur-risque de cellulite et d'érysipèle a été observé. Quelques cas d'ONM (32 cas) (encadré 1), de fractures fémorales atypiques (4 cas), d'infections sévères (7 cas), d'hypocalcémie sévère (8 cas dont 7 chez des patients insuffisants rénaux chroniques) (encadré 1) et de réactions allergiques sévères (5 cas) ont été rapportés dans les données de pharmacovigilance et de suivi des études pivot de phases II et III. Ce traitement ne doit pour l'instant pas être prescrit

pendant plus de cinq ans en l'absence de données suffisantes sur la tolérance à long terme.

Le raloxifène

Le raloxifène est un agoniste sélectif du récepteur aux estrogènes (*Selective Estrogen Receptor Modulators*, ou SERM), ayant, selon les tissus cibles, des effets pro-ou anti-estrogéniques. Les SERM sont notamment capables d'antagoniser les effets des estrogènes sur le tissu mammaire, y réduisant ainsi le risque de prolifération tumorale. Le seul SERM ayant obtenu une AMM en France est le raloxifène (Evista® ou Optruma®).

Le raloxifène diminue la résorption ostéoclastique (inhibition de la voie RANK et de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine [IL]-6, augmentation de la production de TGF- β). À la posologie de 60 mg/jour *per os*, ce traitement réduit le risque de fracture au rachis lombaire, mais pas à la hanche. Il devrait donc être privilégié chez les femmes en périménopause, à faible risque de fracture de hanche.

Le principal intérêt de ce traitement est une diminution du risque de cancer du sein, au prix d'une augmentation de celui de phlébite et d'accident vasculaire cérébral (AVC ; étude RUTH [*Raloxifene Use for The Heart*]) [7]. L'étude MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*) a démontré un effet anti-fracturaire sur un suivi de quatre ans sous traitement (réduction du risque de fracture vertébrale d'environ 50 %) [8]. En revanche, il n'a pas été attesté d'action protectrice sur le risque de fractures non vertébrales, notamment à la hanche. Le risque de nouveau cancer du sein invasif était réduit

Encadré 1. Mise à jour des informations de sécurité d'emploi afin de minimiser les risques d'ostéonécrose de la mâchoire et d'hypocalcémie avec le dénosumab 60 mg

◆ Ostéonécrose de la mâchoire (ONM)

Les médecins doivent évaluer les facteurs de risque d'ONM chez tous les patients avant l'initiation du traitement par dénosumab (Prolia®). Un examen dentaire avec des soins préventifs appropriés est recommandé chez les sujets présentant des facteurs de risque concomitants.

Les patients doivent être informés qu'il est important de maintenir une bonne hygiène buccale, de programmer des bilans dentaires réguliers et de signaler immédiatement tout symptôme buccal tel qu'une mobilité dentaire, une douleur ou un gonflement au cours du traitement.

◆ Hypocalcémie

L'hypocalcémie est un risque identifié chez les patients traités par Prolia®, qui augmente en fonction du degré d'insuffisance rénale. Toute hypocalcémie préexistante doit donc être corrigée avant l'instauration de ce traitement.

Un apport adéquat en calcium et vitamine D est nécessaire pour tous les patients, et particulièrement chez ceux atteints d'insuffisance rénale sévère.

Le contrôle de la calcémie doit être effectué :

- avant chaque injection de Prolia® ;
- dans les deux semaines suivant la première injection chez les patients prédisposés à l'hypocalcémie (par exemple, les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, avec une clairance de la créatinine < 30 mL/min) ;
- si des symptômes laissant suspecter une hypocalcémie apparaissent ou si l'état clinique du patient l'indique.

Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler tout symptôme pouvant faire suspecter une hypocalcémie.

Source : Laboratoire Amgen. Lettre aux professionnels de santé du 14 septembre 2014. Information transmise sous l'autorité de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

de 74 % sur trois ans de suivi sous traitement, avec un effet protecteur persistant sur huit ans de suivi (étude CORE [*Continuing Outcomes Relevant to Evis*]) [9]. Cet effet s'exerçait sur le risque de tumeur avec récepteurs aux estrogènes positifs (RE+). Le raloxifène n'a en revanche aucun effet sur les troubles climatériques ni sur l'atrophie endométriale, contrairement au traitement hormonal substitutif (THS). Enfin, dans l'étude MORE, le risque d'accident thrombo-embolique veineux était multiplié par deux [8]. Un antécédent de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire est donc une contre-indication à ce traitement.

L'intitulé de l'AMM mentionne qu'une diminution du risque de fracture vertébrale – mais pas des fracture de l'extrémité supérieure du fémur – a été démontrée. Avant l'instauration de ce traitement, il est recommandé de « prendre en compte les symptômes de la ménopause, les effets sur l'utérus et le sein et les risques et bénéfices cardiovasculaires ». Les conditions de remboursement sont identiques à celles des bisphosphonates. En revanche, le raloxifène n'a pas l'AMM dans l'ostéoporose masculine, ni cortico-induite.

Des SERM de troisième génération (lasofoxifène, Fablyn®, et bazedoxifène, Combriza®) ont reçu une AMM européenne, mais ne sont pas disponibles en France.

Le traitement hormonal substitutif

Le THS permet de contrôler les troubles climatériques en péri-ménopause. Plusieurs études ont, en outre, démontré une augmentation de la DMO de l'ordre de 3 % lors des 12-24 premiers mois sous THS chez la femme ménopausée, avec un effet densitométrique prédominant sur le rachis lombaire. L'effet antifracturaire sur la hanche a été montré par l'étude WHI [10], les données anti-fracturaires sur le rachis lombaire ne reposant que sur une étude de faible effectif. L'étude WHI a cependant aussi relevé une augmentation du risque de maladie thrombo-embolique, d'AVC et de cardiopathie ischémique chez les patientes traitées par estrogènes seuls [10]. Ce sur-risque serait réduit en cas d'utilisation d'estrogènes percutanés ou de progestatifs. Le risque de néoplasie mammaire était également légèrement augmenté dans l'étude WHI [10]. Il serait plus élevé avec les associations estroprogestatives qu'avec les estrogènes seuls.

Les variétés de THS à privilégier sont donc les estrogènes naturels percutanés faiblement dosés (Estreva®) et la progestérone naturelle micronisée (Utrogestan®...).

La supplémentation vitamino-calcique

Dans le cadre de la prise en charge de l'ostéoporose, il est recommandé d'optimiser les apports vitamino-calciques, en particulier lors de l'introduction d'un traitement préventif à visée antifracturaire. Un bilan phosphocalcique doit être prescrit avant toute

supplémentation, notamment pour vérifier l'absence d'hypercalcémie préexistante.

◆ **La supplémentation en vitamine D a de multiples effets bénéfiques.** Le seuil nécessaire à une bonne santé osseuse et permettant de bénéficier des effets extra-osseux et immunomodulateurs de la vitamine D correspond à des taux d'environ 30 ng/mL [11].

L'effet anti-fracturaire de la supplémentation en vitamine D pourrait être lié au moins en partie à une réduction du risque de chute. Il semble maximal pour des apports de plus de 800 UI par jour, chez des patients âgés (notamment en cas d'institutionnalisation), carentés, et en association à la prise de calcium. Les doses de vitamine D proposées en association au calcium (Cacit D3®, Orocald D3®...) ou aux bisphosphonates oraux (Fosavance®, Adrovance®), généralement de 400 à 800 UI par jour, sont insuffisantes pour corriger une carence en vitamine D. Une supplémentation par ampoules (Uvedose®, Dedrogyl®...) est alors indiquée. Une supplémentation de 3 000 UI par jour pendant quatre mois permettrait un passage de taux sériques de 10 à 40 ng/mL chez la plupart des patients [12].

Il existe un risque d'hypercalcémie ou de lithiasis calcique en cas d'apports trop importants (l'intoxication à la vitamine D survenant pour des taux sériques d'environ 100 ng/mL).

◆ **La supplémentation en calcium ne s'envisage que si les apports alimentaires sont insuffisants.** L'apport quotidien optimal doit être supérieur à 1 200 mg chez les femmes ménopausées âgées de plus de 50 ans. Des auto-questionnaires fréquentiels [13] sont disponibles sur le site du Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (Grio¹). Une supplémentation calcique ne doit être proposée qu'en cas d'apports calciques alimentaires insuffisants. Dans ce cas, un apport oral d'un gramme par jour est le plus souvent suffisant. Les effets antifracturaires de la supplémentation calcique seule ne sont pas formellement démontrés.

Les mesures associées

Les mesures associées concernent principalement la prévention des chutes et de leurs conséquences fracturaires. Chez les femmes âgées, plus de 80 % des fractures non vertébrales sont la conséquence d'une chute. Les principaux facteurs de risque de chute que sont la présence d'obstacles au domicile (tapis...), les troubles de l'équilibre, cognitifs et sensoriels (visuels), les affections neurologiques (syndrome de Parkinson...) ou locomotrices (arthrose, sarcopénie...) et les facteurs iatrogènes (psychotropes, diurétiques, myorelaxants...) représentent autant de cibles potentielles pour en réduire le risque. Une approche pluridisciplinaire et personnalisée est à privilégier.

Note

¹ www.grio.org

Références

- [1] Haute Autorité de santé (HAS). Les médicaments de l'ostéoporose. Fiche BUM. Saint-Denis La Plaine: HAS; Juillet 2014. www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1751307/fr/les-medicaments-de-osteoporose-fiche-bum
- [2] Wells G, Cranney A, Peterson J et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;1:CD004523.
- [3] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344:1434-41.
- [4] Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004;350:459-68.
- [5] Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May;90(5):2816-22.
- [6] Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis (FREEDOM Trial). *N Engl J Med*. 2009;361:756-65.
- [7] Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2006;355:125-37.
- [8] Ettinger B, Black D, Cummings S et al. Raloxifene reduces the risk of incident vertebral fractures: 24-month interim analyses. *Osteoporosis Int*. 1998; 8:S3.

Des programmes d'exercices adaptés (travail de l'équilibre notamment) [14], la correction de certaines déficiences telles que les troubles visuels ou un aménagement du domicile ont montré leur efficacité dans la réduction du risque de chute chez des sujets âgés ostéoporotiques. L'impact sur le risque fracturaire est en revanche encore peu documenté. Une activité physique progressive et régulière (environ 45 minutes trois fois par semaine pendant au moins six mois) améliore le tonus musculaire et aide au maintien de la masse osseuse. La marche semble agir favorablement sur la masse osseuse tandis que le travail de l'équilibre prévient plus spécifiquement le risque de chute (réduction d'environ 20 %) que les programmes d'exercice collectifs (Tai-Chi...) diminuent également. L'effet du port de protecteurs de hanches sur le risque de fracture en cas de chute est actuellement discuté.

Perspectives thérapeutiques

De nouvelles cibles thérapeutiques sont très prometteuses.

Les anticorps antisclérostone

La sclérostone inhibe la formation osseuse induite par la mise en jeu de la voie Wnt en se liant avec le récepteur membranaire ostéoblastique LRP5, induisant une diminution de la prolifération et de l'activation des ostéoblastes. Les inhibiteurs de la sclérostone (romosozumab) sont donc des agents ostéoformateurs. Le romosozumab et le blosozumab sont des anticorps monoclonaux antisclérostone. Un essai de phase III est en cours afin de démontrer l'effet antifracturaire du premier. Les données actuellement disponibles suggèrent que cette voie thérapeutique pourrait être très prometteuse.

Les anticathepsine K

La cathepsine K est une enzyme protéolytique lysosomiale ostéoclastique. Un inhibiteur de cathepsine K, l'odanacatib, est actuellement en cours de développement. L'étude de phase III LOFT (*Long-term Odanacatib Fracture Trial*) montre une diminution du risque de fracture vertébrale radiographique de 54 % et de 23 % pour les fractures périphériques.

Recommendations thérapeutiques

Les recommandations publiées par le Grio en 2012 [15] préconisent de traiter les femmes ostéoporotiques ménopausées ayant présenté une fracture sévère, ou avec un T-score inférieur ou égal à -3 DS, ou présentant un risque de fracture à 10 ans évalué par le *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX) supérieur à celui d'une femme de même âge ayant déjà fracturé.

◆ **Les traitements par calcium et vitamine D** ne sont pas à proprement parler des traitements anti-ostéoporotiques, notamment en raison d'un effet antifracturaire modeste. L'optimisation des apports vitamino-calciques reste néanmoins primordiale lors de l'instauration d'un traitement anti-ostéoporotique. Un bilan préthérapeutique comprenant un bilan phosphocalcique (au minimum calcémie, phosphorémie, 25 OH vitamine D, PTH) ainsi qu'une vérification de la fonction rénale doivent être réalisés.

◆ **La survenue d'une fracture par fragilité osseuse pendant la première année** de prise d'un traitement anti-ostéoporotique ne nécessite pas forcément de changer de molécule, le délai d'efficacité antifracturaire étant en moyenne d'un an. Au-delà, un changement est souhaitable en cas de fracture sous traitement.

◆ **Les traitements par voie injectable** (Prolia®, Aclasta®, Forsteo®) peuvent améliorer une observance thérapeutique souvent problématique dans l'ostéoporose.

◆ **Il n'y a actuellement pas de recommandations concernant le relai à l'arrêt d'un traitement anti-ostéoporotique** : le choix de la molécule est laissé à l'appréciation du médecin, hormis à l'arrêt du téripapate où un traitement antirésorbeur de type bisphosphonate doit être privilégié.

Ostéoporose et pratique officinale

L'information concernant l'importance de la prise du traitement anti-ostéoporotique pour la prévention du risque de fracture et la nécessité d'une bonne observance thérapeutique devrait être relayée par l'ensemble des acteurs de soins, y compris par le pharmacien. La prise de calcium et de vitamine D, très répandue dans les populations âgées, ne constitue pas un traitement suffisant de l'ostéoporose.

Innovation thérapeutique et recherche

- ◆ Une meilleure connaissance de la physiopathologie de l'ostéoporose a permis d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques prometteuses (sclérostone, cathepsine K, nouveaux variants de la parathormone).
- ◆ La qualité, l'architecture et les propriétés biomécaniques du tissu osseux sont appréciées de manière de plus en plus fine

par l'étude de biopsies osseuses (histomorphométrie, microscanner) et le traitement informatique d'examens d'imagerie (radiographies, scanner). Ces techniques devraient permettre d'améliorer l'évaluation du risque fracturaire et de guider à l'avenir plus précisément le choix du traitement anti-ostéoporotique.

Ostéoporose : le point de vue du rhumatologue

L'ostéoporose est actuellement insuffisamment dépistée et prise en charge en France.

◆ **Cette pathologie souvent banalisée** est responsable d'une morbidité et d'une mortalité non négligeables, appelées à s'accroître compte tenu de l'évolution démographique.

◆ **L'observance thérapeutique** est également problématique en raison des caractères "asymptomatique" de l'ostéoporose et "préventif" des traitements.

◆ **L'objectif des traitements** (bisphosphonates, denosumab, tériparatide notamment) est de réduire le risque de nouvelle fracture. Tout patient ayant présenté une fracture par fragilité osseuse (fémur, tassement vertébral, poignet, mais également bassin, humérus...) doit faire l'objet d'un bilan d'ostéoporose (facteurs de risque, bilan phosphocalcique) et bénéficier d'un traitement de fond à visée antifracturaire, en respectant les libellés d'autorisation

de mise sur le marché (AMM) et les éventuelles contre-indications. La supplémentation vitamino-calcique, qui reste importante, doit être vue comme la correction d'un facteur de risque parmi d'autres, et non comme un traitement anti-ostéoporotique au sens strict. De même, la prise en charge d'une première fracture par chirurgie, cimentoplastie (injection *in situ*, réalisée par voie transcutanée, d'une pâte modelable dans un foyer de fracture, par exemple lors d'un tassement vertébral), ne prévient en aucun cas le risque de nouvelle fracture, ce risque étant même fortement augmenté en l'absence d'instauration d'un traitement anti-ostéoporotique à ce moment.

◆ **Le bilan exhaustif et la correction des facteurs de risque** (facteurs favorisants de chute, carence vitamino-calcique, causes iatrogènes...) font partie intégrante de la prise en charge de l'ostéoporose.

En cas de fracture de faible énergie, un bilan d'ostéoporose doit être entrepris avant instauration du traitement anti-ostéoporotique le plus adapté au patient. Il convient, à l'officine, d'être en mesure de répondre aux questions ou réflexions fréquentes.

◆ **« Dois-je prendre du calcium pour traiter mon ostéoporose ? »** Non : la prise de calcium, en association ou non à la vitamine D, ne joue que sur un facteur de risque d'ostéoporose avec un effet antifracturaire modeste. Par ailleurs, les doses de vitamine D orales associées aux comprimés de calcium sont le plus souvent insuffisantes pour corriger une vraie carence (une supplémentation par ampoules est préférable).

◆ **« J'ai entendu dire à la radio que les traitements de l'ostéoporose étaient inefficaces, est-ce vrai ? »** Non : l'absence de réduction de l'incidence des fractures ostéoporotiques est liée, d'une part, à l'évolution démographique (vieillissement de la population) et, d'autre part, au fait que ces traitements sont sous-prescrits et surtout mal ou insuffisamment pris par les patients (mauvaise observance thérapeutique).

◆ **« J'ai eu un tassement de vertèbre qui a été guéri en cimentant la vertèbre. »** Faux : il est indispensable de débuter un traitement anti-ostéoporotique en cas d'antécédent fracturaire ostéoporotique (en l'absence de contre-indication) car le risque de nouvelle fracture est augmenté. La cimentoplastie n'a qu'un effet antalgique.

◆ **« Je n'ai pas pris le traitement anti-ostéoporotique car la notice évoquait un risque de nécrose de la mâchoire. »** Le risque d'ONM est très faible lorsque les bisphosphonates sont prescrits aux doses utilisées dans l'ostéoporose (notamment pour les formes orales). Un bilan doit être réalisé avant l'instauration en cas de douleur ou de mauvais état dentaire (le traitement

pouvant être débuté après cicatrisation complète, environ un mois après le dernier soin). Ces précautions concernent essentiellement les extractions dentaires et non les soins superficiels tels que le détartrage ou la réfection de bridge.

◆ **« J'ai souffert d'une ostéoporose qui a guéri il y a quelques années. »** Faux : l'ostéoporose est une pathologie chronique et souvent évolutive. Le risque de fracture augmente graduellement avec l'âge. La densité minérale osseuse continue de décroître à l'arrêt des traitements.

◆ **« J'ai une ostéoporose, le radiologue me l'a dit après ma radiographie de vertèbre. »** Faux : la définition de l'ostéoporose reste densitométrique. Un aspect de déminéralisation osseuse radiologique peut suggérer une ostéoporose, mais ne remplace pas la mesure de densité osseuse.

◆ **« Avec mon traitement de l'ostéoporose, je ne peux plus faire de fractures. »** Partiellement faux : les traitements anti-ostéoporotiques diminuent le risque de fracture sans le faire disparaître totalement. En outre, lors de l'instauration d'un nouveau traitement, la survenue d'une fracture ostéoporotique pendant la première année de prise ne signifie pas un échec de celui-ci.

◆ **« J'ai eu un accident de voiture et je me suis cassé une côte à cause de la ceinture de sécurité. C'est dû à mon ostéoporose. Mon voisin s'était aussi fait un tassement de vertèbre en tombant du premier étage. »** Faux : les fractures survenant après un traumatisme de forte énergie ne traduisent pas une fragilité osseuse et ne doivent donc pas être considérées comme ostéoporotiques. ▶

Références

[9] Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E et al. Continuing Outcomes Relevant to Evista: Breast Cancer Incidence in Postmenopausal Osteoporotic Women in a Randomized Trial of Raloxifene. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2004;96(23):1751-61.

[10] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of oestrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.

[11] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.

[12] Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med.* 2012;367:40-9.

[13] Fardellone P, Sebert JL, Bouraya M et al. Évaluation de la teneur en calcium du régime alimentaire par autoquestionnaire fréquentiel. *Rev Rhum.* 1991;58:99-103.

[14] Sherrington C, Whitney JC, Lord SR et al. Effective exercise for the prevention of falls: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:2234-43.

[15] Briot K, Cortet B, Thomas T et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2012;79:304-13.

Déclaration d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

La collecte des Dasri-PAT par les pharmaciens d'officine

Martin-Luc OFFERLE
Docteur en pharmacie,
Étudiant Master distribution

Faculté de pharmacie,
2 rue du Docteur-Marcland,
87025 Limoges, France

Les Dasri-PAT, déchets d'activité de soins à risque infectieux perforants des patients en auto-traitement, concernent aujourd'hui deux millions de patients qui utilisent, en auto-traitement, à leur domicile, des produits perforants dans le cadre de leur prise en charge médicale. Ces produits présentent un risque infectieux et de contamination pour l'homme et l'environnement. Ainsi, personne n'étant à l'abri d'un accident d'exposition au sang (AES), les Dasri-PAT nécessitent un traitement particulier, hors du circuit des ordures ménagères.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - accident d'exposition au sang ; boîte à aiguilles ; Dastri ; déchet d'activité de soins à risque infectieux perforant des patients en auto-traitement

The collection of infectious waste and sharps by community pharmacists. In France, two million patients self-medicate using sharps in their home as part of their medical treatment. These products pose a risk of infection and contamination for people and the environment. Thereby, as nobody is safe from accidental exposure to blood, waste sharps must not be disposed of through the household waste system.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - accidental blood exposition; Dastri; infectious waste and sharps from self-medicating patients; sharps bin

Jusqu'en 2011, les pharmaciens d'officine comme les laboratoires d'analyse n'étaient pas dans l'obligation de collecter les déchets d'activité de soins à risque infectieux perforants des patients en auto-traitement (Dasri-PAT). En effet, ce n'est qu'en novembre 2011, avec l'article L. 4211-2-1 du Code de la santé publique [1], que la mise en place d'une filière spécifique aux Dasri-PAT est prévue. Puis, à partir de décembre 2012 apparaît le premier éco-organisme agréé par les pouvoirs publics dans le cadre de la filière à responsabilité élargie des producteurs concernant les Dasri. Aujourd'hui, les patients, en tant que producteurs de déchets de soins, sont sensibilisés à trier leurs déchets et donc à les jeter dans les boîtes à aiguilles (BAA) jaunes à couvercles verts, distribuées gratuitement par toutes les pharmacies d'officine sur simple présentation d'une ordonnance.

Adresse e-mail :
offerle.martinluc@gmail.com
(M.-M. Offerle).

Collecte des Dasri-PAT en officine

La collecte des Dasri-PAT en officine suit des règles extrêmement strictes.

Obligations de stockage

En octobre 2011, un arrêté définit les différentes règles de stockage des Dasri en fonction de leur quantité [2].

♦ **Si la quantité est inférieure à 5 kg par mois**, les Dasri ne doivent pas être stockés à proximité des sources de chaleur. Ils doivent être conservés dans des emballages étanches munis de dispositifs de fermeture provisoire et définitive. Les déchets doivent alors être évacués dans un délai maximal de trois mois.

♦ **Si la quantité est comprise entre 5 et 15 kg par mois**, les déchets doivent être entreposés dans une zone intérieure dédiée et identifiée, située à l'écart de toute source de chaleur et dont

l'accès doit être limité, ne recevant que des emballages définitivement fermés.

Pour ces quantités, une dérogation à l'arrêté du 7 septembre 1999 [3] a été accordée : les collectes sont trimestrielles alors qu'au-delà de 15 kg par mois, leur fréquence devient hebdomadaire.

♦ **Si la quantité est comprise entre 15 et 100 kg par mois**, les déchets doivent être stockés dans des locaux dédiés comportant une inscription apparente mentionnant leur usage et présentant une sécurité optimale contre les risques de dégradation et le vol.

Les locaux doivent être ventilés, éclairés et permettre une protection des déchets contre les intempéries et la chaleur. Les sols et parois doivent être lavables. Ils doivent également posséder une arrivée d'eau et une évacuation des eaux de lavage vers le réseau des eaux usées. Les Dasri doivent alors être évacués dans les sept jours.

À savoir

Agréé par les pouvoirs publics le 30 décembre 2012, le système national de collecte et de traitement des déchets d'activité de soins à risque infectieux perforants des patients en auto-traitement (Dasri-PAT) est aujourd'hui mis en œuvre par l'éco-organisme Dastri.

Deux types de contenants de stockage

Il est nécessaire de déposer les BAA sécurisées et fermées définitivement dans la caisse en carton et de déposer les autres contenants non sécurisés dans les fûts en plastique prévus à cet effet. C'est au pharmacien de fermer les contenants en présence de l'opérateur lors de l'enlèvement. Cependant, les fûts en plastique doivent être fermés avant passage de l'opérateur.

Programmation de l'enlèvement des Dasri-PAT

L'enlèvement a lieu tous les trimestres, suivant un calendrier annuel qui a été remis préalablement au pharmacien. L'opérateur met une dotation standardisée à la disposition de ce dernier qui peut demander moins de contenants, mais le réassort n'est pas anticipé et n'a lieu que lors de son passage programmé. L'opérateur remplace les contenants pleins par des vides. Lors de ce passage, tous les contenants sont pesés, et le pharmacien signe le bordereau de suivi des déchets (BSD). Ce bordereau doit être conservé durant cinq ans.

Avantages et inconvénients de la collecte Dasri

Depuis la mise en place de la collecte Dasri, la gestion des Dasri-PAT s'est organisée et simplifiée.

Avant la mise en place de l'éco-organisme

Avant la mise en place de l'éco-organisme Dastri, les pharmaciens d'officine rencontraient de nombreux problèmes avec les Dasri. En effet, si le pharmacien acceptait de collecter les BAA, leur destruction était à la charge de la pharmacie. Cela entraînait des frais supplémentaires. De plus, certains pharmaciens estimaient que cela donnait une mauvaise image de leur métier, et ils ne voulaient pas être considérés comme une "poubelle à Dasri-PAT". Des tensions sont également apparues entre les pharmaciens et les collectivités car personne ne voulait prendre la responsabilité de la collecte de ces déchets.

Les atouts du dispositif Dastri

♦ **Désormais, les pharmaciens d'officine n'ont plus le souci de la destruction** des BAA qui sont collectées et éliminées par l'éco-organisme. La collecte de ces Dasri a été très bien accueillie. Aujourd'hui, et dans le cadre de la responsabilité élargie du producteur, le dispositif est entièrement pris en charge par les producteurs adhérents à l'éco-organisme.

♦ **La mise en place de cette filière nationale** a donné davantage de cohérence et d'impact aux bonnes pratiques que les pharmaciens relayent à leur patientèle. Néanmoins, il reste beaucoup à faire puisque près de 43 % des patients concernés n'ont pas connaissance du dispositif [4].

♦ **Cependant, la création d'un point de collecte dans une pharmacie** n'est pas toujours facile. Il est en effet nécessaire de disposer d'un espace assez grand et de respecter des règles de sécurité strictes et précises que tout le monde ne peut pas appliquer dans son officine. Par ailleurs, la différence de taille entre les officines a

parfois pu entraîner certaines tensions liées aux avantages concurrentiels intrinsèques à la collecte, bien que les pharmacies n'aient pas fait de promotion particulière autour de ce service auprès de leur patientèle. Afin de pallier ce souci de concurrence entre pharmacies, les représentants de la profession ont demandé l'intégration automatique dans le réseau Dastri de toute officine volontaire.

Rôles de l'éco-organisme Dastri

L'éco-organisme Dastri joue plusieurs rôles complémentaires.

Trier

Le premier rôle de Dastri est de permettre à tous les patients en auto-traitement de trier correctement leurs déchets. Pour cela, l'éco-organisme a mis gratuitement à disposition des patients concernés (1,4 million) des BAA via le canal des 22 800 pharmacies d'officine. Le dispositif a dû s'appuyer sur une entreprise capable :

- d'enregistrer les commandes des pharmaciens ;
- de réceptionner les BAA en provenance des sites de production ;
- de préparer les expéditions ;
- d'assurer les livraisons aux pharmacies.

Il lui a également fallu constituer une plate-forme d'assistance.

Au total, 55 % des officines ont passé commande dans les sept premiers mois et 100 % fin 2014.

À retenir

♦ **Les commandes de boîtes à aiguilles** se font directement et gratuitement sur le site www.dastri.fr.

♦ **Il suffit de se rendre sur l'espace réservé** et de se connecter avec ses propres identifiants.

Références

[1] Code de la Santé publique. Article L. 4211-2-1 modifié par Loi n° 2014-856 du 31 juillet 2014 - art. 92. www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=1A2D4B38105296A87C1A0533EDC52EA3.tpdjo16v_3?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI0000020012587&dateTexte=29990101&categorieLien=cid

[2] Arrêté du 14 octobre 2011 modifiant les arrêtés du 7 septembre 1999 relatifs aux modalités d'entreposage et au contrôle des filières d'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques. Journal Officiel de la République française n° 0250 du 27 octobre 2011. www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024717831&dateTexte=&categorieLien=id

[3] Arrêté du 7 septembre 1999 relatif aux modalités d'entreposage des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques. Journal Officiel de la République française n° 230 du 3 octobre 1999. www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000213467&categorieLien=id

[4] Institut français d'opinions publiques, Dastri. 1,4 million de patients en auto-traitement : quelles sont leurs pratiques ? Octobre 2014. www.ifop.com/media/poll/2832-1-study_file.pdf

[5] Dastri. Géolocalisation des points de collecte. www.nous-collectons.dastri.fr

Quelques chiffres et précisions sur Dastri

- ◆ **11 899 points de collecte** sont disponibles.
- ◆ **10 catégories** de piquants, coupants, tranchants (PCT) existent (figure 1).
- ◆ **18 pathologies** sont concernées depuis l'arrêté du 23 août 2011¹.
- ◆ **Dastri fédère 40 entreprises du médicament et fabricants de dispositifs médicaux**, qui financent à 100 % la filière Dasri.
- ◆ **Suite à la commission consultative d'agrément**, le 10 avril 2014, l'ensemble des pharmacies a pu intégrer le réseau collecté par des opérateurs mandatés par Dastri. Les pharmacies d'officine représentent environ 90 % du réseau.
- ◆ **Depuis mai 2014, si une pharmacie veut devenir un point de collecte**, elle est placée sur une liste d'attente.
- ◆ **Le cahier des charges** mis en place le 1^{er} février 2012, qui devait respecter un maillage d'au moins 5 000 points de collecte (un point tous les 15 km et pour 50 000 habitants au minimum) est respecté (figure 2). Dans de nombreuses régions, il est même dépassé. L'Ile-de-France est l'exception : elle atteint l'objectif du cahier des charges à 97 %. Dans cette région, les pharmacies peuvent continuer à devenir des points de collecte sans apparaître sur la liste d'attente.

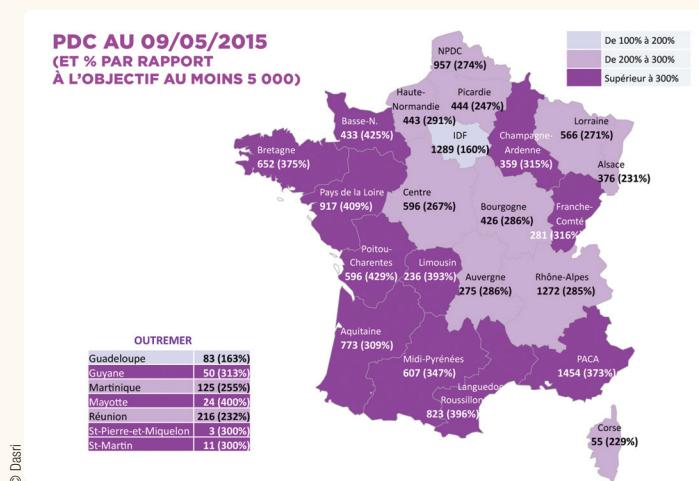


Figure 2. Pourcentage des points de collecte par rapport au cahier des charges.

- ◆ **Même si cette filière à responsabilité élargie du producteur a tardé à être mise en place**, aujourd'hui environ 1,4 million de personnes seraient concernées en France par la production de Dasri. Ces patients en auto-traitement produiraient environ 360 tonnes de déchets par an.
- ◆ **Dastri aurait fabriqué et livré plus de 1,7 million de boîtes** à destination des patients (67 % des pharmacies auraient passé commande).
- ◆ **Pour trouver un point de collecte** près de son domicile : <http://nous-collectons.dastri.fr>.

¹ Arrêté du 23 août 2011 fixant, en application de l'article R. 1335-8-1 du Code de la santé publique, la liste des pathologies conduisant pour les patients en auto-traitement à la production de déchets d'activité de soins à risque infectieux perforants. Journal Officiel de la République française n° 0204 du 3 septembre 2011.

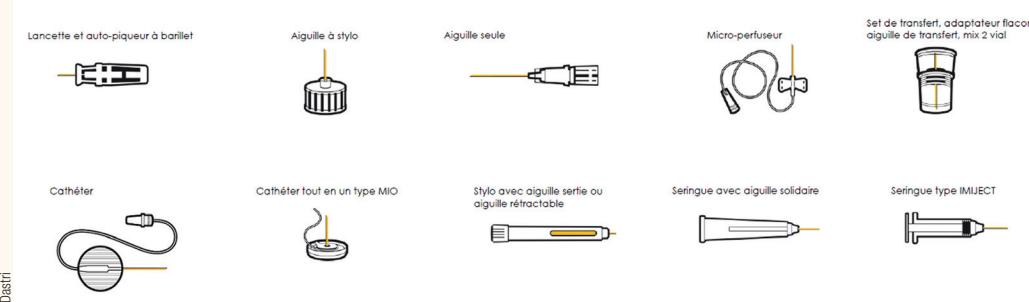


Figure 1. Les 10 catégories de piquants, coupants et tranchants (PCT).

Collecter

Le deuxième rôle de Dastri est de ramasser les BAA une fois celles-ci remplies par le patient qui doit lui-même les acheminer vers un

point de collecte. Grâce à un site de géolocalisation, les patients en auto-traitement (PAT) peuvent trouver le point de collecte le plus proche de chez eux [5].

La collecte des Dasri à l'officine est ensuite réalisée par des opérateurs de collecte ayant reçu une formation spécifique : il s'agit d'entreprises différentes, selon les régions.

Traiter

Dastri doit également traiter les Dasri-PAT, mais contrairement à d'autres filières, il ne s'agit pas, pour le moment, de donner une seconde vie à ces matériaux qui sont des déchets à risques infectieux. La finalité est la valorisation énergétique ou l'élimination. Des incinérateurs habilités à traiter les Dasri ou un centre de prétraitement par désinfection se chargent de leur élimination. À ce jour, il existe un incinérateur par région.

Informier et sensibiliser

Dastri a aussi comme rôle d'informer, de sensibiliser et de convaincre la population de son bien-fondé. Il doit trouver les mots justes et les canaux pertinents : il s'agit d'un enjeu pour l'éco-organisme qui, au travers de ses campagnes de communication, met en avant la gratuité, la simplicité, l'utilité et le fonctionnement de la filière, son état d'avancement, répond aux questions, etc.

La création de son site en janvier 2013 lui a permis d'informer ses différents interlocuteurs, notamment grâce à des espaces dédiés (adhérents, PAT, Agence régionale de santé [ARS], pharmacies, collectivités).

La sensibilisation est possible grâce au relais des professionnels de santé, en premier lieu les pharmaciens. Dastri met à leur disposition des cartes mémo pour informer les PAT. La sensibilisation est renforcée avec des stickers pour vitrine. Cette communication sera prochainement élargie aux médecins, réseaux de soins...

Autres intervenants

La collecte des Dasri ne peut se faire dans de bonnes conditions sans la participation des autres interlocuteurs du pharmacien d'officine que sont l'organisme Cyclamed® et les grossistes répartiteurs.

Cyclamed® et Dastri

Aujourd'hui, l'objectif de Cyclamed® est d'éliminer les médicaments non utilisés (MNU) dans le respect des règles environnementales, à des fins de recyclage énergétique et pour préserver la sécurité sanitaire domestique. L'organisme travaille en collaboration avec Dastri. En effet, Cyclamed® fait remonter les informations concernant les soucis rencontrés lors de la collecte des cartons. Ces deux organismes

de l'éco-organisme, notamment au regard de leur présence quotidienne à l'officine. Cependant, les quantités concernées ainsi que les spécificités de cette collecte ont rapidement abouti à l'abandon de cette piste. Malgré tout, la répartition a souhaité apporter son soutien à Dastri, notamment en véhiculant la communication de l'éco-organisme auprès des pharmaciens d'officine. La filière a, par exemple, fortement participé à l'opération *Tous en boîte*, et continuera à soutenir les actions de Dastri visant à sensibiliser et informer les pharmaciens d'officine sur les différents circuits de

Toutes les pharmacies sont en capacité de délivrer à leurs patients des boîtes à aiguilles

sont totalement complémentaires au niveau de la collecte : les cartons Cyclamed® ne doivent pas contenir les Dasri.

Afin de rappeler cette obligation, Cyclamed® a lancé une opération de sensibilisation en octobre 2014 destinée aux patients et aux pharmaciens d'officine, dans laquelle les règles sont précisées. Cette campagne permet de souligner l'importance de bien séparer les MNU des Dasri-PAT. En effet, de nombreux problèmes ont été rencontrés lors du ramassage des cartons puisqu'un certain nombre de personnels s'est malencontreusement piqué lors de leur récupération. Un mouvement de grève des chauffeurs livreurs s'en est d'ailleurs suivi. En 2015, Cyclamed® a modifié la structure de ses cartons en vue d'optimiser la sécurité. Le nouveau carton, de taille réduite, présentant des poignées et une plus grande robustesse (amélioration des performances aux tests techniques de perforation, pression latérale...) permettrait d'éviter le risque d'AES.

Grossistes-répartiteurs et Dastri

La question du rôle des grossistes-répartiteurs dans la collecte des Dasri s'était posée avant la création

Pour en savoir plus

- Cyclamed®. Que se passe-t-il le 1^{er} novembre 2011 pour les DasriPPAT ? www.cyclamed.org/dasrippat-1er-novembre-2011-650
- Dastri. www.dastri.fr/espace-dedie-pharmacie/ et www.dastri.fr/mediatheque/
- Laperche D. Filière Dasri : le réseau de collecte est enfin installé. www.actu-environnement.com/ae/news/filiere-dasri-reseau-collecte-enfin-installe-21467.php4
- Union régionale des professionnels de santé (URPS). Pharmaciens Ile-de-France. www.urps-pharmaciens-idf.fr/index.php/accueil/130-nouvelle-reglementation-dasri

collecte.

Étendre la collecte d'ici 2016

Dastri, éco-organisme qui a vu le jour en 2012, permet aujourd'hui de répondre à un enjeu majeur de santé publique. Ainsi, toutes les pharmacies sont désormais en capacité de délivrer à leurs patients en auto-traitement des BAA grâce à la fabrication de plus de 1,7 million de boîtes par Dastri. Une fois pleine, le patient peut déposer sa boîte dans plus de 12 000 points de collecte en France. Il s'agit d'un service gratuit mis en place dans les officines, car Dastri est entièrement financé par les entreprises du médicament et fabricants de dispositifs médicaux. Aujourd'hui, Dastri capte environ 40 % du gisement des Dasri, mais son objectif est d'atteindre 60 % d'ici 2016, grâce à la communication relayée par les pharmaciens répartiteurs aux pharmaciens d'officine, qui, à leur tour, peuvent informer et éduquer leurs patients. ▶

Déclaration d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Les vertiges

Stéphane
BERTHÉLÉMY
Pharmacien

Pharmacie de Cordouan,
24 avenue de la République,
17420 Saint-Palais-sur-Mer,
France

Souvent bénins, les vertiges constituent un motif fréquent de consultation, car ils peuvent perturber le quotidien du patient. Ils surviennent par crises isolées ou répétées, et sont le plus souvent dus à des troubles du centre de l'équilibre situé dans l'oreille interne. Un examen clinique est généralement nécessaire afin d'écartier les faux vertiges et/ou reconnaître les urgences vitales.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - appareil vestibulaire ; équilibre ; mal des transports ; maladie de Ménière ; oreille interne ; vertige

Vertigo. Often benign, vertigo constitutes a frequent reason for consultation, as it can affect the patient's daily life. Episodes may be isolated or repeated and are most often due to disorders of the balance system located in the inner ear. A clinical examination is generally necessary in order to rule out false vertigo and/or to identify life-threatening emergencies.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - balance; inner ear; Ménière's disease; motion sickness; vertigo; vestibular system

Un vertige est une illusion de mouvement qui se manifeste par une impression d'instabilité ou de pseudo-ébriété et s'accompagne habituellement de signes neurovégétatifs [1]. En France, les vertiges font l'objet de 300 000 consultations par semaine et la prévalence, qui augmente avec l'âge, est estimée à 20-30 % chez les patients de 18 à 64 ans.

Expliquer brièvement la pathologie

Les vertiges sont des troubles de l'équilibre qui proviennent de

l'implication de trois systèmes :

- le système vestibulaire, ou labyrinthe postérieur, élément de l'oreille interne (figure 1), qui règle l'oculomotricité conjuguée afin que l'image reste fixée sur la rétine, et participe à l'équilibre statique (position debout) et cinématique (marche) ;
- le système proprioceptif, dont les récepteurs sont disséminés au niveau du corps (muscles et articulations), et qui participe à l'équilibre de la tête et du corps dans l'espace ;
- le système visuel, qui est relié au vestibule par le système vestibulo-oculaire et permet la stabilisation de l'image lors du mouvement.

Tout conflit entre les informations sensorielles provenant de ces trois sources est interprété par le système nerveux central (SNC) comme une sensation erronée de mouvement. La durée des vertiges est variable, de quelques secondes (vertige paroxystique bénin) à quelques jours (névrite vestibulaire). Ces variations sont un élément fondamental du diagnostic étiologique. Les circonstances d'apparition et le caractère unique ou récurrent sont également à prendre en compte.

Plusieurs éléments peuvent être significatifs d'une crise vertigineuse ou peuvent l'accompagner :

- la sensation de roulis ou de tangage ;
- la perception de mouvements des objets environnants ;
- l'impression de voir les murs se soulever ou se mettre à bouger latéralement ;
- l'obligation pour le patient de s'immobiliser au moment de la crise ;
- des troubles de la démarche pouvant aller jusqu'à une ataxie franche ;
- une aggravation des symptômes lors de mouvements de la tête ou du tronc ;
- une modification des symptômes à l'ouverture ou à la fermeture des yeux ;
- la présence de troubles cochléaires (acouphènes et/ou surdité) ou neurovégétatifs (nausées, vomissements, pâleur, sudation), ou encore des céphalées.

Les étiologies des vertiges sont nombreuses et souvent difficiles à déterminer ; il est nécessaire d'éliminer par l'interrogatoire et un examen clinique les faux vertiges (encadré 1) sont assez fréquents.

Adresse e-mail :
sberthelemy17@wanadoo.fr
(S. Berthélémy).

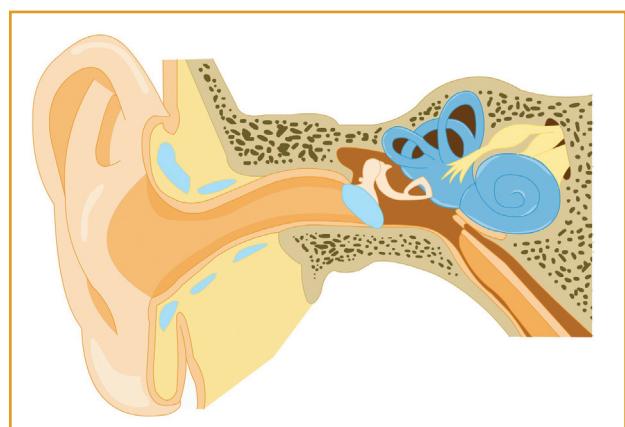


Figure 1. Le vertige résulte souvent d'un mauvais fonctionnement du système vestibulaire, qui est localisé au niveau de l'oreille interne.

Encadré 1. Les faux vertiges

♦ **Il est important de distinguer le vrai vertige des nombreux symptômes avec lequel il peut être confondu** : lipothymie, malaise, hypotension orthostatique, flou visuel, migraine, ou encore manifestations phobiques.

♦ **Les faux vertiges** sont fréquents. Ils surviennent en particulier chez certaines personnes anxieuses, à la suite de fortes palpitations

ou lorsqu'un sentiment de panique s'installe, mais aussi au lever du lit, ou encore suite à une exposition prolongée au soleil.

♦ **Une hypotension orthostatique, une asthénie ou une hypoglycémie** peuvent aussi occasionner des étourdissements. Les troubles de la vue, la syncope, le petit mal, le syndrome d'hyper-ventilation sont également des pseudo-vertiges [2].

Vertiges périphériques par atteinte du labyrinth

♦ **Le vertige paroxystique positionnel bénin** (VPPB) est le plus fréquent des vertiges périphériques. Il est souvent violent, rotatoire, bref, durant moins de 30 secondes, déclenché par les changements de position tels que le lever, le coucher ou encore la rotation rapide de la tête. Aucun symptôme n'est associé. Ce vertige apparaît chez certains patients par crises et peut être extrêmement invalidant. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un nystagmus (mouvement d'oscillation involontaire et saccadé du globe oculaire) lors de la manœuvre de Dix et Hallpike, qui consiste à reproduire le vertige en basculant le patient vers le côté déclenchant : le sujet, assis, jambes pendantes et tête tournée, est rapidement couché par le médecin sur le dos. La manœuvre est positive lorsqu'elle provoque un vertige et/ou un nystagmus après un temps de latence minimal. Le mécanisme du VPPB correspond à une cupulolithiase du canal semi-circulaire postérieur, c'est-à-dire à des dépôts de particules otolithiques, soit à une canalolithiase qui se caractérise par la présence des otoconies dans le canal semi-circulaire postérieur. L'évolution est favorable, spontanément régressive en quelques semaines, mais les récidives sont possibles [3].

♦ **La maladie de Ménière** est responsable d'environ 10 % des vertiges diagnostiqués. Il s'agit d'une maladie de l'adulte, évoluant par

crise, due à une augmentation de la pression labyrinthique par augmentation de la sécrétion d'endolymph ou un défaut de perméabilité des membranes de l'oreille interne. Une triade de symptômes caractérise la crise : un grand vertige rotatoire de survenue brutale, d'une durée de quelques minutes à quelques heures, des acouphènes ; une hypoacusie (diminution de l'audition), avec une sensation de plénitude dans l'oreille. Certains symptômes précèdent les crises de vertiges comme la perte de l'audition, les céphalées ou encore l'impression d'avoir "l'oreille bouchée". L'évolution est très variable d'un patient à un autre, car la maladie évolue par crises paroxystiques. La surdité ainsi que les acouphènes s'accentuent avec la répétition des épisodes, jusqu'à une réelle altération de la fonction auditive.

♦ **La cinétose**, ou mal des transports, est caractérisée par des signes cliniques d'intensité variable : d'une lassitude accompagnée de bâillements à des vomissements incoercibles avec sueurs, pâleurs et sensations vertigineuses.

♦ **Les vertiges traumatiques** peuvent apparaître suite à un traumatisme crânien (recherche d'une fracture du rocher nécessaire), un barotraumatisme lors de plongée, un traumatisme acoustique aigu ou une intervention chirurgicale oto-logique.

♦ **Les labyrinthites otogènes** sont des complications rares mais graves des otites moyennes aiguës

ou des otites chroniques. La survenue d'un grand vertige rotatoire chez un sujet atteint d'une otorrhée avec otalgie doit conduire à recourir à un médecin en urgence.

♦ **La vestibulo-toxicité de certains médicaments** doit être connue. En effet, les aminosides, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), diurétiques, cytostatiques, dérivés de la quinine et métaux lourds peuvent être responsables d'une destruction des cellules sensorielles vestibulaires et cochléaires, se traduisant par une instabilité ou des vertiges, un nystagmus, des acouphènes, voire une surdité.

Vertiges périphériques par atteinte du nerf vestibulaire

♦ **La névrite vestibulaire**, très fréquente, survient vers l'âge de 30-40 ans, consécutivement à un épisode viral : oreillons, zona, varicelle. De survenue brutale, elle se manifeste par un grand vertige rotatoire, associé à de violentes nausées et des vomissements, mais sans céphalées, ni signes auditifs, ni symptômes neurologiques. La crise impose l'alimentation et dure quelques heures, voire quelques jours. La névrite vestibulaire disparaît spontanément, sans aucune séquelle, en quatre à six semaines.

♦ **Le neurinome du VIII** est une tumeur bénigne rare, provoquant un déséquilibre ou une instabilité à la marche avec une surdité unilatérale de perception.

Vertiges d'origine centrale

Les vertiges d'origine centrale peuvent avoir une origine dégénérative (sclérose en plaques), vasculaire (accidents vasculaires ischémiques) ou encore tumorale [4,5].

Décrire les facteurs de risque

Les vertiges peuvent être spontanés et survenir lorsque le patient est immobile ou au repos. Plusieurs facteurs peuvent néanmoins déclencher ou aggraver ces symptômes [6] :

- le positionnement de la tête dans l'espace ;
- un changement de position (mise en décubitus latéral, le fait de se lever, de se coucher, de regarder en l'air...);
- une rotation rapide de la tête ;
- des troubles de la vue non ou mal corrigés ;
- le bruit ;
- le mouchage ;
- une infection du labyrinthe, secondaire à celle de l'oreille (otite chronique) ;
- un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un traumatisme crânien ;
- un voyage en voiture, en bateau, en bus ou en avion ;
- des médicaments ototoxiques (antibiotiques [aminosides, érythromycine, vancomycine], salicylés et autres AINS, anticancéreux, antipaludéens, oméprazole, sucralfate...) ;
- des médicaments à action centrale (sédatifs, barbituriques, carbamazépine, certains antihistaminiques, antihypertenseurs, antiparkinsoniens, neuroleptiques...);
- l'alcool.

Conseiller le patient

♦ **La sensation de vertige peut être réduite** en se déplaçant lentement, en effectuant de courtes pauses, et en évitant les mouvements brusques ou violents du corps, en particulier de la tête.

♦ **Il est déconseillé de regarder vers le haut ou vers le bas**, ces mouvements pouvant amplifier le sentiment de désorientation et d'inconfort.

♦ **Le repos en position allongée**, dans un lieu calme, sans forte luminosité est bénéfique. Pour être soulagé, le patient peut également se concentrer sur un objet éloigné, puis bouger lentement la tête de gauche à droite ; il doit laisser les yeux au repos et éviter de lire, de regarder la télévision et de s'exposer à une lumière trop vive ou trop blanche.

♦ **Un examen ophtalmologique et oto-rhino-laryngologique** peut être conseillé.

♦ **En matière d'alimentation**, il peut être recommandé de limiter la consommation d'excitants comme le café, le thé ou le tabac, d'éviter le sel et de supprimer les boissons alcoolisées. En effet, le tabac, l'alcool, le café, comme le stress et les mouvements répétitifs sont des facteurs aggravants.

♦ **Les médicaments ototoxiques** doivent être évités.

injection intraveineuse (IV) lente, est un médicament de mécanisme d'action inconnu, ayant expérimentalement des propriétés antivertigineuses, avec peu d'effets secondaires. Par voie orale, la posologie est de trois à quatre comprimés par jour en deux prises, matin et soir. La durée du traitement est variable selon l'évolution clinique, de dix jours à cinq-six semaines. Au début du traitement ou en cas d'insuccès, la posologie peut être augmentée sans inconvenient jusqu'à six, voire huit comprimés par jour.

Le soluté glucosé hypertonique à 30 % est utilisé à la dose de 10 à 30 mL en IV au cours de la crise vertigineuse aiguë.

La méclozine (Agyrax®) est un antihistaminique H₁ inhibant la réaction à la stimulation labyrinthique électrique et ayant des propriétés anticholinergiques faibles. Elle est utilisée dans le traitement symptomatique de la crise vertigineuse mais présente quelques effets indésirables : une somnolence augmentée par la prise d'alcool et les médicaments dépresseurs du SNC, ainsi que des effets atropiniques (bouche sèche, constipation, élévation de la pression intraoculaire, rétention urinaire).

♦ **Benzodiazépine injectable**, le diazépam (Valium®) a souvent une bonne efficacité au cours de la crise vertigineuse aiguë car il entraîne une dépression du système vestibulaire central. Les benzodiazépines lui sont souvent associées afin de réduire l'anxiété du patient.

♦ **La chlorpromazine** (Largactil®) est un neuroleptique à effets antiémétisants. Associé au diazépam, ce médicament calme l'anxiété des patients ressentie lors des crises de vertige.

♦ **Un traitement antivomitif** est parfois instauré en IV en cas de nausées et de vomissements intenses (métoclopramide injectable, Primpéran® ; métropimazine injectable, Vogalène®).

Dispenser les traitements prescrits

Un traitement adapté doit être mis en place le plus rapidement possible, car les crises de vertiges peuvent devenir rapidement particulièrement invalidantes.

Traitements symptomatiques de la crise

Dans un premier temps, la crise et les symptômes neurovégétatifs qui sont parfois associés doivent être pris en charge. Le patient doit être allongé, de préférence dans l'obscurité. En fonction de la gravité, une hospitalisation peut être envisagée. Les traitements de la crise ne doivent être prescrits que pour quelques jours.

♦ **Appartenant à la famille des antivertigineux**, l'acétyl-leucine (Tanganil®), en comprimés ou

♦ **La manœuvre de basculement**, utilisée en particulier dans le VPPB, est une manœuvre thérapeutique qui mobilise les débris otolithiques et les disperse.

Traitements de fond

Dans un second temps, il convient de traiter la cause, si elle est identifiée, puis de prévenir les récidives.

♦ **Histaminergique, la bétahistine** (Lectil®, Serc®, Betaserc®) est un précurseur immédiat de l'histamine qui faciliterait la microcirculation labyrinthique et aurait un effet inhibiteur sur les neurones vestibulaires, permettant ainsi de réduire l'intensité et la fréquence des crises vertigineuses (mais sans effets sur les troubles de l'audition dans la maladie de Ménière). Elle est contre-indiquée en cas d'ulcère gastroduodénal.

♦ **La flunarizine** (Sibellum®) est un inhibiteur calcique ayant un effet antihistaminique et antisérotoninergique, indiqué dans le traitement symptomatique des vertiges d'origine vestibulaire.

♦ **Le piracétam** (Nootropyl®, Gabacet®), dérivé de la pyrrolidine, est un traitement d'appoint des vertiges. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère ou de grossesse. L'administration concomitante avec les anticoagulants oraux fait partie des associations à prendre en compte, car la possibilité d'une augmentation de l'effet anticoagulant existe.

♦ **Les diurétiques**, tels que l'acétazolamide (Diamox®) ou le furosémide, sont utilisés dans la maladie de Ménière, notamment en raison de leur action sur les liquides labyrinthiques.

♦ **Les solutions osmotiques** (glycérol par voie orale, mannitol en perfusion) ont un effet transitoire.

♦ **Des antiviraux** peuvent être administrés, en particulier dans la névrite vestibulaire.

♦ **Une rééducation active** peut être réalisée par un kinésithérapeute

(rééducation vestibulaire) en cas de névrite vestibulaire, à raison, en moyenne, de dix séances de 30 minutes (deux par semaine). Une évaluation est nécessaire au bout de dix séances.

Traitements du mal des transports

♦ **Les antihistaminiques** tels que le dimenhydrinate (Dramamine®, Mercalm®, Nausicalm® ...) et la diphenhydramine (Nautamine®) agissent au niveau des récepteurs histaminiques de type H₁ par antagonisme spécifique et compétitif. Ils ont une action antiémétique centrale, avec un délai d'action *per os* d'environ une à deux heures et une durée d'action d'environ six à huit heures. Ils se caractérisent par un important effet sédatif aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale, un effet anticholinergique (à l'origine d'effets indésirables nombreux) et un effet adrénolytique périphérique entraînant un risque d'hypotension orthostatique. Ces médicaments sont réservés à l'adulte et à l'enfant âgé de plus de 2 ans, et doivent être pris une demi-heure avant le départ, puis renouvelés si les symptômes persistent toutes les six heures, sans dépasser six comprimés par jour chez l'adulte. Pour les enfants entre 2 et 6 ans, les comprimés doivent être écrasés, sans dépasser trois demi-comprimés par jour. Ces médicaments sont déconseillés pendant la grossesse et l'allaitement. Des effets secondaires sont fréquemment rencontrés : sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, troubles de l'accommodation, mydriase et hypotension orthostatique. Le risque de somnolence étant important, ils ne doivent pas être utilisés chez les conducteurs.

♦ **Le système adhésif** (Scopoderm®), anticholinergique, permet une résorption transdermique continue de la scopolamine, avec toutefois un délai d'action de six à

À propos de la trimétazidine

♦ En 2011, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a initié une procédure de réévaluation du rapport bénéfice-risque des spécialités à base de trimétazidine, en raison d'effets indésirables neurologiques (troubles de l'équilibre, tremblements, syndrome parkinsonien...).

♦ **La trimétazidine n'est donc plus indiquée** ni dans la prise en charge symptomatique des vertiges et des acouphènes, ni dans le traitement d'appoint des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

♦ **Elle est désormais réservée**, en association, au traitement symptomatique des patients adultes atteints d'angine de poitrine [7].

huit heures et une durée d'action de 72 heures. Ce dispositif doit être appliqué derrière l'oreille, à un endroit sec et sans cheveux, six à 12 heures avant le départ, et être retiré dès l'arrivée. En cas de voyage prolongé, il est nécessaire d'appliquer un nouveau système adhésif après 72 heures d'utilisation. Quant aux effets indésirables, ils sont semblables à ceux des médicaments atropiniques : sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation, risque de rétention urinaire en cas de troubles prostatiques ou de poussées de glaucome par fermeture d'angle. Quelques réactions cutanées allergiques peuvent également survenir. Le timbre ne doit pas être appliqué chez les jeunes enfants, les personnes âgées et les femmes enceintes. Il est nécessaire de rappeler au patient de bien se laver les mains après chaque utilisation de Scopoderm®.

♦ **Les antagonistes dopaminergiques** (métopimazine, Vogalib®, Vogalène® ; dompéridone, Motilium®, Peridys® ; métoclopramide, Primpéran®, Prokinyl®) sont des antiémétiques puissants, sans propriétés anticholinergiques donc aux effets indésirables plus rares. Ils sont indiqués contre toutes les nausées et vomissements, et sont peu efficaces dans la prévention des cinétoses. Seule la métopimazine

Références

- [1] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes). Vertiges chez l'adulte : stratégies diagnostiques, place de la rééducation vestibulaire. Septembre 1997. www.has-sante.fr
- [2] Laplante P. Les vertiges : un défi intéressant. Le clinicien 2007;71-5.
- [3] Société internationale de réhabilitation vestibulaire. www.vestib.org
- [4] Collège des enseignants en neurologie. Vertiges. [fr/2eme-cycle/Orientation%20diagnostique%20devant/Vertiges/index.phtml](http://www.cen-neurologie.fr/2eme-cycle/Orientation%20diagnostique%20devant/Vertiges/index.phtml)
- [5] Collège français d'ORL et CCF. Item 344. Vertige (avec le traitement). 2009. www.orffrance.org/college/DCEMItems/DCEMCNItems344.html
- [6] Chays A, Florant A, Ulmer E. Abrégés. Les vertiges. 2^e édition. Issy-Les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2009.
- [7] Perlemuter L, Perlemuter G. Guide de thérapeutique. 8^e édition. Issy-Les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
- [8] Lullmann H, Mohr K, Hein L. Atlas de Poche de pharmacologie. Paris: Lavoisier; 2010.
- [9] Vital-Durand D, Le Jeune C. Dorosz Guide pratique des médicaments. 34^e édition. Paris: Maloine; 2015.
- [10] Horvilleur A. Guide familial de l'homéopathie. Se protéger, se connaître, se soigner. Paris: Le livre de poche; 2003.

Déclaration d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Vertiges, les questions à poser au comptoir

- ◆ Est-ce la première fois que vous ressentez des vertiges ou bien sont-ils récurrents ?
- ◆ Sont-ils apparus brutalement ou de façon progressive ? Quelle est leur durée ?
- ◆ Vos vertiges évoluent-ils au cours de la journée ?
- ◆ Avez-vous d'autres symptômes tels que nausées, vomissements, céphalées, altération de l'état de conscience...
- ◆ Ressentez-vous des troubles auditifs de type acouphènes, hypoacusie ou surdité unilatérale ?
- ◆ Existe-t-il des circonstances déclenchantes comme une position particulière de la tête ou du corps ?
- ◆ Prenez-vous un nouveau traitement actuellement ?

peut être conseillée chez l'adulte (quatre par jour au maximum) et chez l'enfant âgé de plus de 6 ans (deux par jour) sans prescription médicale, le traitement étant limité à deux jours avant de consulter un médecin [8,9].

◆ L'**homéopathie** apporte une réponse curative et préventive au mal des transports, sans provoquer de somnolence, ni d'effets secondaires :

- *Cocculine*® (*Cocculus indicus*, *Tabacum*, *Petroleum* et *Nux vomica*) à la posologie de deux comprimés trois fois par jour la veille du voyage, ou une dose globules la veille et juste avant le départ ;
- Homéogène 21® à raison de deux comprimés la veille au soir, deux comprimés une heure avant le départ, puis un comprimé toutes les demi-heures pendant le voyage ;
- Nausetum® à la posologie d'un comprimé une heure avant le départ, puis toutes les deux heures tant que durent les troubles ;
- Complexe Lehning n° 49, 73 et 97.

◆ L'**aromathérapie** constitue une alternative pour la prise en charge du mal des transports dès l'âge de 3 ans. Les huiles essentielles (HE) ou les complexes sont utilisés par application sur les veines du poignet, des tempes et du cou, 30 minutes, 15 minutes et juste avant le départ. Il est bon de renouveler l'application dès l'apparition des premiers signes pendant le voyage : Puressentiel mal des transports®, SOS Transports®, les HE de

menthe poivrée (tonique digestif), de citron (antiseptique), de marjolaine (sédatif et antispasmodique), de gingembre (antiémétique) et de basilic (antispasmodique, tonique digestif et régulateur du SNC).

◆ Agissant sur des points d'**acupuncture**, des **bracelets** fixés à chaque poignet exercent un point de compression léger et constant qui prévient et soulage, chez certaines personnes, les effets naufragés liés au mal des transports (Sea Band®, Transway®).

Conseils complémentaires à l'officine

- ◆ En **phytothérapie**, le ginkgo biloba (Ginkogink®, Tanakan®, Vitalogink®) est indiqué dans le traitement d'appoint des baisses d'acuité auditive et de certains syndromes vertigineux et/ou acouphènes présumés d'origine vasculaire. Les mécanismes à l'origine des effets thérapeutiques sont multiples, mais ne sont pas démontrés.
- ◆ En **homéopathie**, plusieurs souches peuvent être conseillées :
- *Phosphorus* 9 CH et *Bryonia* 9 CH, cinq granules de chaque toutes les heures, dès le début de la crise ;
- *Cocculus indicus* 9 CH si les vertiges sont accompagnés de nausées ou de vomissements ;
- *Theridion curassavicum* 9 CH en cas de grande intolérance au bruit ;
- *Cocculus alumina* 9 CH si les vertiges s'aggravent au réveil ;
- *Conium maculatum* 9 CH cinq granules trois fois par jour,

dans les vertiges provoqués par les mouvements de la tête et des yeux [10].

Orienter vers le médecin traitant

Trois types d'examens sont indispensables dans le diagnostic et le suivi du patient vertigineux :

- un examen physique global afin d'évaluer l'état général du patient, et notamment son état d'hydratation, en particulier lorsque les vertiges sont accompagnés de vomissements récurrents ;
- un examen oto-rhino-laryngologique qui a pour but de chercher les signes d'une pathologie de l'oreille interne, l'acuité auditive devant également être contrôlée ;
- un examen neurologique, nécessaire afin d'éliminer des signes d'atteinte du SNC ; la mobilité oculaire doit être particulièrement contrôlée afin de rechercher un nystagmus éventuel. ▶

Enjeux du suivi thérapeutique pharmacologique

De nombreux médicaments sont utilisés sans que leur concentration sanguine soit surveillée, le plus souvent parce que celle-ci peut varier de façon importante sans affecter l'effet clinique attendu. Cependant, pour un groupe restreint de substances, qui nécessitent un suivi thérapeutique pharmacologique précis, l'absence de contrôle n'est pas sans conséquence.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - concentration sanguine ; évaluation du niveau de preuve ; posologie ; relation dose-effet ; suivi thérapeutique pharmacologique

Challenges of therapeutic drug monitoring. Many drugs are used without their blood concentration being monitored, usually because this can vary significantly without affecting the expected clinical effect. However, for a restricted group of substances which require specific therapeutic drug monitoring, the lack of control is not without consequence.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - assessment of the level of evidence; blood concentration; dose-effect ratio; posology; therapeutic drug monitoring

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est défini par l'Association internationale de suivi thérapeutique pharmacologique et de toxicologie clinique (IATDMCT) [1] comme « une spécialité clinique pluridisciplinaire visant à améliorer la prise en charge du patient en ajustant individuellement la dose de certains médicaments (ceux pour lesquels l'expérience clinique ou les essais cliniques ont démontré que cette pratique apportait un bénéfice au patient) dans la population générale ou dans une population particulière. Il repose a priori sur des informations pharmacogénétiques, démographiques et cliniques et/ou a posteriori sur la mesure des concentrations sanguines du médicament (suivi pharmacocinétique) ou de composés endogènes de substitution ou de paramètres biologiques d'effet (suivi pharmacodynamique) ».

◆ **L'objectif du STP est de :**

- diminuer le taux d'échecs thérapeutiques (liés à une mauvaise observance ou à une dose insuffisante) ;

- diminuer la fréquence des effets indésirables et/ou toxiques des médicaments (liés à une dose excessive).

◆ **Il peut être résumé en trois étapes successives :**

- la mesure précise et fiable de la concentration sanguine d'un médicament (ou exposition au médicament) ;
- l'interprétation de cette valeur de concentration en fonction des connaissances disponibles sur les relations concentrations-effets de ce médicament ;
- le calcul et la proposition d'une posologie (à l'aide d'une modélisation pharmacocinétique), permettant *a priori* de maximiser les chances de succès du traitement chez un individu donné.

◆ **Cette adaptation individuelle de posologie** tient compte des caractéristiques morphologiques, physiologiques, pathologiques propres au patient, et non plus seulement des connaissances acquises sur la pharmacocinétique et les effets d'un médicament. Elle doit également

prendre en considération les critères d'efficacité recherchés et de toxicité acceptables chez un individu. En d'autres termes, l'objectif de concentration dépend largement du contexte : suis-je à la recherche d'une efficacité maximale quitte à prendre le risque d'entraîner une toxicité ? Au contraire, suis-je dans un cas où toute toxicité doit être évitée ? Cette approche doit faire relativiser la notion parfois simpliste d'une « zone thérapeutique » assimilée à une zone de concentration protégeant à coup sûr le patient d'un échec par sous-dosage ou surdosage.

Intérêt du STP

La relation concentration-effet clinique (efficacité ou toxicité) est meilleure que la relation dose-effet clinique pour de nombreux médicaments. Comme l'effet pharmacologique dépend de la quantité ou de la concentration en principe actif au niveau des sites d'action, et qu'il est impossible de la déterminer à ce niveau, il convient de mesurer la

Sébastien LABARDE
Docteur en pharmacie

51 rue Pierre-Loti,
87100 Limoges, France

Adresse e-mail :
labarde.seb@gmail.com
(S. Labarde).



chez le sujet âgé, le suivi thérapeutique pharmacologique peut être utile pour la plupart des médicaments.

concentration sanguine du médicament.

♦ **Les variations interindividuelles** de la relation dose-effet et la relative difficulté à les anticiper justifient la réalisation d'une mesure de la concentration. Derrière cette variabilité de la relation dose-effet se cache le plus souvent une variabilité de la relation dose-concentration.

De fait, il n'est pas rare qu'une posologie normale puisse s'avérer inefficace, et cela pour plusieurs raisons :

- mauvaise absorption digestive ;
- accélération du métabolisme (interaction médicamenteuse par exemple) ;
- augmentation de l'élimination ;
- problème d'observance.

De même, cette posologie peut s'avérer trop élevée en cas de diminution du métabolisme par insuffisance hépatique, baisse de l'élimination rénale, etc. En fait, il faut tenir compte des multiples sources de variabilités interindividuelles des phases du devenir du médicament dans l'organisme, ou ADME pour absorption, distribution, métabolisme et élimination.

♦ **Une variation intra-individuelle** peut exister au-delà d'une variabilité interindividuelle des relations dose-concentration et dose-effet. Ainsi, pour une même dose maintenue au cours du temps chez un même

patient, une fluctuation de l'exposition et donc de l'effet peut être observée. Ce phénomène est très connu, par exemple, chez les patients transplantés recevant des immunosuppresseurs. Pour ces traitements, à dose constante, une augmentation progressive de l'exposition est observée au cours des premiers mois suivant la greffe, ce qui implique une surveillance répétée par la mesure des concentrations.

Médicaments ne faisant pas l'objet d'un STP

Il est généralement inutile de mesurer les concentrations sanguines des médicaments pour lesquels :

- l'effet clinique est rapidement observable ; ainsi, hors contexte particulier, il n'y a pas lieu de mesurer les concentrations sanguines d'un antihypertenseur alors que son efficacité est facilement contrôlable par la mesure de la tension artérielle ;
- l'effet peut être évalué par une constante biologique (mesure de la glycémie pour l'insuline ou les antidiabétiques oraux ; réalisation d'un *International normalized ratio* [INR] pour les médicaments antivitamine K [AVK]) ;
- le STP se justifierait, mais pour lesquels la zone cible des concentrations est encore mal connue

(les antidépresseurs, les neuroleptiques ou les antiépileptiques les plus récents).

Médicaments soumis au STP

Un médicament soumis au STP doit présenter à la fois :

- une relation concentration-effet pharmacologique (thérapeutique ou toxique) meilleure que sa relation dose-effet ;
- une grande variabilité interindividuelle de la relation dose-concentration ;
- une variabilité intra-individuelle faible ou prévisible, au moins à court terme ;
- une zone thérapeutique étroite ;
- une réponse pharmacologique difficilement mesurable par une mesure d'effet [2].

Sur la base de ces critères assez restrictifs, la liste des médicaments relevant d'un STP serait relativement restreinte. Pour autant, comme l'illustre l'annuaire du groupe STP de la Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT), des centaines de molécules peuvent faire l'objet d'une mesure de leur concentration sanguine [3].

Ainsi, si le STP consiste à doser, interpréter et ajuster, il existe de nombreux contextes pour lesquels la seule mesure de concentration ou la mise en évidence d'un médicament dans le sang (sans possibilité objective de l'interpréter finement), représente une information majeure dans la prise en charge du patient.

♦ **Les médicaments appartenant à la sphère des anti-infectieux** sont de bons candidats à un STP. Parmi les antibiotiques, les glycopeptides (vancomycine, teicoplanine) et les aminosides sont concernés. Pour ces derniers, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a récemment rappelé la nécessité d'une individualisation de la posologie, et défini en détail la place et l'importance des dosages sanguins [4].

Encadré 1. Évaluation du niveau de preuve de l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique

♦ **L'évaluation du niveau de preuve** de l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est effectuée par le groupe de travail de STP de la Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT).

♦ **Ce groupe de travail** est aujourd'hui présidé par le Dr Franck Saint-Marcoux, de Limoges (87), et constitué d'une centaine de professionnels (répartis dans une quarantaine d'établissements hospitalo-universitaires ou hospitaliers), dont les centres d'inté-

rêts concernent l'utilisation de techniques analytiques pour le dosage des médicaments, l'étude des relations dose-concentration-effet, l'optimisation du STP, et l'identification et l'évaluation des facteurs de variation intra-individuelle de la pharmacocinétique et/ou des effets de ces médicaments. Ce groupe se réunit quatre fois par an et a publié un livre référentiel [2] ainsi qu'une cinquantaine d'articles depuis 2010 [3].

♦ **Pour les immunosuppresseurs**, classiquement utilisés dans le cadre de la transplantation d'organes (ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil, sirolimus et évérolimus), le STP est également soit consensuellement recommandé, soit obligatoire (car figurant dans le résumé des caractéristiques du produit [RCP] des spécialités). Dans leur cas, il existe un risque de rejet de greffe en cas de sous-dosage, alors qu'un surdosage peut provoquer des effets indésirables importants, à court ou à long terme (cancer).

♦ **Le STP s'avère utile pour des médicaments tels que certains :**

- antifongiques (dérivés azolés et amphotéricine B) ;
- antituberculeux (isoniazide) ;
- antiparasitaires (quinine) ;
- anticancéreux (méthotrexate, 5-fluoro-uracile) ;
- antiviraux (ganciclovir) et antirétroviraux (zidovudine, saquinavir) ;
- antiépileptiques (phénobarbital, acide valproïque) ;
- psychotropes (clomipramine, lithium) ;
- médicaments à visée cardiovasculaire (digoxine) ou respiratoire (théophylline).

Patients concernés

Si le STP peut être utile chez tous les patients pour quelques médicaments, il l'est, dans quelques

populations, pour la plupart des médicaments [5].

Il est donc essentiel de déterminer les groupes de patients et d'identifier les médicaments concernés, car il existe aussi bien des groupes à risque connus (nouveau-nés, sujets âgés, femmes enceintes, insuffisants rénaux et hépatiques) que des groupes particuliers pour un médicament donné (les patients obèses, pour lesquels les concen-

trations sanguines des médicaments lipophiles peuvent être très diminuées par rapport aux sujets normaux).

C'est la connaissance de ces groupes et de leurs paramètres pharmacocinétiques particuliers qui permet d'analyser la relation concentration-effet et d'individualiser la posologie.

Évaluation du niveau de preuve de l'intérêt du STP

Les pratiques fondées sur les preuves sont désormais incontournables en médecine, et le STP ne fait pas exception (encadré 1).

Il est donc primordial de positionner clairement le rôle du STP pour chaque des molécules dans la prise en charge thérapeutique des patients, et d'aider les biologistes dans leur

activité professionnelle quotidienne en établissant des référentiels « *interprétations et conseils* » [6]. Dans la pratique, un niveau de recommandation est établi pour chaque médicament concerné à partir d'études dédiées. Il peut s'agir notamment d'études prospectives randomisées dites « concentration-contrôlée », dans lesquelles des bras de patients bénéficiant d'un STP sont confrontés à des bras de patients recevant une dose fixe. Dans de telles études, il s'agit d'évaluer l'impact sur le devenir clinique d'un ajustement individuel

de posologie assurant le maintien des concentrations dans une cible déterminée [7].

Le STP s'inscrit également aujourd'hui dans un contexte large d'exigence d'accréditation des laboratoires, d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) et surtout de maîtrise des dépenses de santé. En effet, les études concentration-contrôlée devront aussi démontrer que l'introduction d'un STP n'engendre pas de coûts supplémentaires et, si possible, les réduit. ▶

Références

[1] Association internationale de suivi thérapeutique pharmacologique et de toxicologie clinique (IATDMCT). www.iatdmct.org

[2] Marquet P. Suivi thérapeutique pharmacologique. Pour l'adaptation de posologie des médicaments. Paris: Elsevier; 2004.

[3] Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Suivi thérapeutique pharmacologique. www.pharmacol-fr.org/index.php/groupes-de-travail/suivi-therapeutique-pharmacologique

[4] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine. Propriétés pharmacologiques, indications, posologies et modes d'administration, surveillance du traitement. Mars 2011. <http://ansm.sante.fr/var/ansm-site/storage/original/application/3e0d2264e2921c8465d9ad6464e12660.pdf>

[5] Walson PD. Therapeutic drug monitoring principles in special populations. Clin Chem. 1998;44:415-9.

[6] Le Guellec C, Simon N, Hulot JS et al. Méthodologie pour l'évaluation du niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique. La Lettre du Pharmacologue. 2009;23:29-33.

[7] Le Meur Y, Büchler M, Thierry A et al. Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. Am J Transplant. 2007;7:2496-503.

Déclaration d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Comment choisir un substitut au lait maternel

Les substituts du lait maternel sont élaborés pour permettre aux nourrissons de bénéficier d'une croissance harmonieuse. Leur composition est adaptée aux aptitudes physiologiques, aux besoins nutritionnels, aux éventuelles pathologies, mais également à l'âge de l'enfant. Il est important que le pharmacien d'officine fasse valoir ses compétences au moment de leur délivrance, en expliquant notamment aux parents les spécificités des nombreuses spécialités disponibles.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - allaitement ; besoin nutritionnel ; nourrisson ; substitut au lait maternel

Choosing a breastmilk substitute. Breastmilk substitutes are made in order to enable infants to enjoy harmonious growth. Their composition is adapted to the physiological aptitudes, nutritional needs, potential pathologies, as well as the age of the infant. It is important that the pharmacist is able to explain to the parents the specificities of the numerous specialities available.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - breastfeeding; breastmilk substitute; infant; nutritional requirement

A lors que le Programme national nutrition santé (PNNS) recommande l'allaitement maternel exclusif « jusqu'à 6 mois et au moins jusqu'à 4 mois pour un bénéfice santé » [1], certaines mères choisissent de proposer un allaitement à base de substituts au lait maternel dès les premiers mois de vie. Cette décision peut relever d'un choix personnel ou être imposé par des situations physiopathologiques.

Les besoins du nourrisson

♦ **Les besoins nutritionnels du nourrisson sont spécifiques**, ce qui justifie de lui proposer une alimentation adaptée. Les réserves accumulées durant les dernières semaines de grossesse sont d'autant plus rapidement épuisées que la croissance, dès la naissance, est rapide et importante. Les apports nutritionnels du nouveau-né doivent donc être suffisants pour répondre à ses besoins et lui assurer une croissance optimale.

♦ **Par ailleurs, certaines aptitudes physiologiques doivent être prises en considération** dans la mise en place de l'alimentation :

- l'absence de dents et de réflexe de mastication entraîne une faible sécrétion salivaire au cours des premiers mois, l'alimentation doit donc être liquide ;
- l'immaturité de la barrière gastrique est associée à une moindre résistance aux infections par voie orale ;
- l'absence d'amylase pancréatique jusqu'à l'âge de 3 mois explique la moins bonne tolérance des nouveau-nés aux sucres complexes ;
- les faibles sécrétions de lipase gastrique et pancréatique limitent les possibilités de digestion des lipides ;
- l'immaturité rénale nécessite une alimentation à faible charge osmolaire.

Les besoins énergétiques permettent, par définition, de couvrir les dépenses de repos et de thermorégulation liées à l'activité physique

et à la croissance du nourrisson. Ainsi, ils varient selon l'âge bien que, sur le plan qualitatif, la répartition des nutriments soit peu différente de celle de l'adulte :

- avant l'âge de 3 ans, 40 à 45 % de glucides, 45 à 50 % de lipides et 10 % de protéines ;
- après 3 ans, 50 à 60 % de glucides, 30 % de lipides et 10 % de protéines.

♦ **Les besoins nutritionnels peuvent être modifiés par certaines pathologies** (malabsorptions digestives, néphropathies...) et perturbés par différents traitements médicamenteux :

- les anticonvulsivants augmentent les besoins en vitamine D, E et K, en folates et en biotine ;
- les céphalosporines et l'allaitement au sein majorent les besoins en vitamine K ;
- les antiacides augmentent les besoins en vitamine B₁ ;
- les anti-sécrétaires anti-H₂ majorent les besoins en vitamine B₁₂.

♦ **De la naissance à 5 mois, le lait est l'aliment essentiel** et unique du

Nicolas CLERE
Maître de conférences

UFR des sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers cedex, France

Adresse e-mail :
nicolas.cleere@univ-angers.fr
(N. Clere).

nouveau-né. L'allaitement au sein reste la référence puisqu'il apporte tout ce dont l'enfant a besoin sur le plan nutritionnel. À défaut, des préparations lactées peuvent être proposées. La formule utilisée pour calculer la quantité de lait à apporter à un nouveau-né, pour couvrir ses besoins nutritionnels durant les premiers mois de sa vie, est définie par son poids/10 + 200 mL par 24 heures. Ces données restent bien évidemment théoriques et il convient de ne jamais forcer un nourrisson à terminer ses rations s'il semble rassasié.

◆ **À partir du sixième mois**, l'alimentation peut être diversifiée et le biberon de lait du midi remplacé par une purée de légumes et un laitage. De même, au goûter, une compote de fruits et un laitage peuvent être proposés. Toutefois, il n'est absolument pas déconseillé de continuer à proposer un biberon pendant plusieurs mois, voire plusieurs années au petit déjeuner.

Besoins protidiques

◆ **La synthèse protéique** est élevée chez le nouveau-né et décroît



© Fotolia.com/JPC-Prod
Le substitut au lait maternel doit apporter à l'enfant la formule la mieux adaptée à son développement et à son âge, mais également prévenir les éventuelles pathologies liées à une nutrition déséquilibrée.

durant la première année de la vie. Ainsi, environ 20 % des dépenses énergétiques du nourrisson seraient directement associées à ce processus de synthèse. Les besoins azotés augmentent, également, avec la vitesse de croissance. Huit acides aminés sont indispensables : leucine, isoleucine, lysine, méthionine, thréonine, valine, tryptophane et phénylalanine, auxquels il faut ajouter l'histidine chez le jeune enfant. Les protéines végétales sont de qualité nutritionnelle variable et souvent considérées comme étant moins riches en acides aminés essentiels que les protéines d'origine animale. Il s'agit de l'une des raisons pour lesquelles il n'est pas conseillé de proposer une alimentation à base de protéines végétales chez le nouveau-né.

◆ **L'apport protéique de maintenance**, destiné à compenser les pertes obligatoires (sueur, selles, urines...), est estimé à 0,7 et 0,9 g/kg/jour, tandis que l'apport protéique de croissance, nécessaire au développement de la masse musculaire et à l'accroissement squelettique, est variable en fonction de la vitesse de croissance. Il est estimé à 1,3 g/kg/jour au cours du premier mois de vie, et 0,08 g/kg/jour entre 2 et 3 ans. Au cours de la première année de vie, les besoins de maintenance augmentent avec l'âge et les besoins de croissance diminuent.

La majorité des préparations pour nourrissons présente une concentration de protéines de 2,2 g/100 kcal. Il n'est pas surprenant que les apports d'acides aminés nutritionnellement disponibles excèdent largement les besoins ou même les apports des enfants nourris au sein.

Besoins lipidiques

L'alimentation du nourrisson doit apporter des acides gras essentiels des deux familles entre lesquelles il n'existe pas de possibilités d'interconversion. L'acide linoléique doit représenter 3,5 à 5 % de l'apport

énergétique total et l'acide α linolénique 0,5 à 1 %, avec un rapport entre ces deux acides gras de quatre à six. L'addition aux laits pour nourrissons d'acides gras polyinsaturés directement utilisables par les membranes n'est pas justifiée pour les enfants nés à terme, sans pathologies connues, bien que le lait maternel en contienne. En effet, il a été rapporté des cas de peroxydation et de perturbation des éicosanoïdes liées à leur ingestion chez les jeunes enfants dont le mécanisme est mal connu. Enfin, la concentration de L-carnitine doit être égale à celle du lait maternel afin d'assurer le transfert des acides gras à longue chaîne et des acides organiques à travers la membrane mitochondriale.

Besoins en vitamines

L'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E et K) suit celle des graisses chez le nouveau-né. Ces vitamines peuvent être mises en réserve par l'organisme au niveau des tissus adipeux ou du foie ; ainsi, des apports excédentaires sont susceptibles d'avoir des conséquences toxiques pour le nourrisson. En dehors de la vitamine B₁₂, les vitamines hydro-solubles ne sont pas stockées dans l'organisme et leur apport doit être régulier.

Les substituts au lait maternel

De très nombreuses préparations sont disponibles pour nourrir un enfant (*tableau 1*). Ainsi, en l'absence de pathologies, des préparations dites de "1^{er} âge", puis les préparations de suite, de "2^e âge", peuvent être utilisées avant les laits de croissance recommandés à partir de l'âge de 12 mois. Il existe, par ailleurs, des laits couvrant les besoins spécifiques des enfants pré-maturés ou de très petit poids à la naissance, avec une teneur en protéines non hydrolysées en moyenne

Tableau 1. Principaux laits disponibles selon les situations physiologiques ou pathologiques.

Situations influençant le choix d'un lait	Type de lait proposé
Alimentation normale	Lait 1 ^{er} âge jusqu'à 6 mois Lait 2 ^{er} âge jusqu'à 1 an Lait de croissance après 1 an
Régurgitations	Lait épaissi par de l'amidon de riz ou de maïs, ou par la pectine de caroube
Risque allergique ou complément au lait maternel	Lait hypoallergénique
Douleurs coliques, diarrhées	Lait enrichi en ferments lactiques
Prématurés ou nouveau-nés de faible poids de naissance	Lait enrichi en triglycérides, acide linoléique et acides gras à longues chaînes

de 2 g/L, 40 à 70 % de glucides, 30 à 60 % de lactose, 5 à 40 % de lipides, des vitamines E et K, et une teneur en sodium un peu plus élevée que dans les autres préparations (<35 mg/100 mL).

Le choix du substitut au lait maternel est motivé par plusieurs considérations : il doit apporter à l'enfant la formule la mieux adaptée à son développement, à sa croissance et à son âge, mais également prévenir les éventuelles pathologies liées à une nutrition déséquilibrée [2].

Préparations pour nourrissons

Les préparations pour nourrissons, anciennement appelées "lait 1^{er} âge", sont composées, pour la plupart, de protéines de lait de vache.

◆ **Les préparations à base de protéines de lait de vache adaptées, à prédominance de lactosérum**, tendent à se rapprocher du lait de femme (Novalac 1[®]). Elles proposent une réduction des caséines bovines au profit des protéines solubles du lactosérum dans un rapport d'environ 40 % de caséine pour 60 % de protéines solubles. Par ailleurs, elles présentent l'avantage d'être constituées d'un mélange de lactose et de maltodextrine, sucre digéré lentement. En effet, il a été rapporté que le sucrage exclusif au lactose est responsable d'une accélération du transit avec des selles molles, parfois verdâtres. Ces préparations à

prédominance de lactosérum présentent un mélange lipidique obtenu à partir de lipides d'origine végétale afin de se rapprocher du profil lipidique de la mère.

◆ **Les préparations à base de lait de vache adaptées à prédominance de caséine** (Blédilait[®], Gallia[®], Guigoz[®]) sont définies par un rapport protéines solubles/caséine égalant 20/80, ce qui les rapproche de la répartition des protéines retrouvées dans le lait de vache. Ces caséines floquent en milieu acide, formant un caillé volumineux dans l'estomac qui ralentirait le transit gastrique et contribuerait à augmenter la satiété. Le sucrage est basé sur l'utilisation de lactose (50 à 90 % selon les spécialités) et de maltodextrine (10 à 35 %) afin de faciliter la digestion, et l'apport lipidique est essentiellement d'origine végétale. Ces préparations sont actuellement les plus représentées sur le marché et répondraient au mieux aux préoccupations des mères concernant la satiété de leurs enfants, le ralentissement du transit ainsi que la moindre fréquence des régurgitations.

Préparations de suite

Les préparations de suite (ou "lait 2^{er} âge") sont des produits de transition entre les laits pour nourrissons et les laits pour enfants en bas âge. Le lait de suite est proposé chez les enfants âgés de 4 à 6 mois puisque la maturation physiologique de ces

nourrissons est telle qu'une préparation très limitée en protéines et en minéraux n'est plus utile, alors que leurs besoins en calcium et en fer augmentent. Les laits de suite sont proposés jusqu'à l'âge de 12 mois environ, afin de pallier les éventuelles carences qui pourraient être rencontrées lors de la diversification alimentaire. Ils présentent une teneur en fer suffisante pour pallier les besoins importants dès le second semestre de la vie.

Laits de croissance

Les laits de croissance sont proches des préparations de suite et conviennent aux enfants âgés de 1 à 3 ans. Comme les préparations précédentes, et contrairement au lait de vache, ils apportent la quantité de fer nécessaire aux enfants de cet âge. Ces laits sont contre-indiqués chez les nourrissons de moins de 1 an chez lesquels ils risqueraient de provoquer des troubles digestifs.

Préparations anti-régurgitations

Les préparations anti-régurgitations, communément appelées "lait AR" ou "lait confort", ont pour objectif de limiter les régurgitations qui sont, le plus souvent, dues à un retard de maturation sphinctérien du bas œsophage. Ces troubles physiopathologiques sont très fréquents durant les premières semaines de vie et disparaissent entre 12 et 15 mois. Si les deux

Références

- [1] Hercberg S, Chat-Yung S, Chauliac M. The French National Nutrition and Health Program: 2001-2006-2010. *Int J Public Health*. 2008;53:68-77.
- [2] Diehl-Jones WL, Askin DF, Friel JK. Microlipid-induced oxidative stress in human breastmilk: in vitro effects on intestinal epithelial cells. *Breastfed Med*. 2007;2:209-18.

À propos des préparations à base de soja

Les préparations à base de soja ne présentent pas de bénéfices nutritionnels par rapport aux produits dérivés de lait de vache. Seules les préparations à base de protéines de soja 1^{er} et 2^e âges sont réglementées et il convient donc d'éviter de les utiliser sans avis médical.

indications principales de ces préparations sont le reflux gastro-œsophagien et les troubles de la déglutition, l'utilisation de laits épais au cours de bronchiolites peut faciliter la déglutition et minimiser le risque de fausse route. Ces préparations (Nutrilon AR[®], Milupa AR[®], Milumel AR[®]) présentent les mêmes caractéristiques que les précédentes, mais sont épaissies par de l'amidon de riz ou de maïs (moins d'effets secondaires), ou encore par une pectine de caroube. L'épaississement se réalise dans l'estomac en cas d'utilisation d'amidon de riz ou de maïs, et dans le biberon ou le bol en cas d'utilisation de pectine de caroube.

Lait hypop allergéniques

Les laits hypoallergéniques sont conseillés en cas d'allergie aux protéines de lait de vache, telles que les caséines, mais surtout les β -globulines et les α -lactalbumines. Il s'agit de laits dont les protéines ont subi une hydrolyse enzymatique partielle et un traitement thermique afin de réduire le nombre des épitopes. Ces préparations (Milupa[®] HA, Gallia[®] HA, Guigoz Expert[®] HA) sont essentiellement utilisées :

- en complément au lait maternel, en particulier dans les premières semaines de vie, lorsque la mère n'a pas suffisamment de lait, afin d'éviter que l'enfant n'ingère des protéines animales étrangères ;
- chez les nourrissons dont le risque allergique est très important.

Substituts de lait à base d'hydrolysats de protéines de lait de vache

Les substituts de lait à base d'hydrolysats de protéines de lait de vache se distinguent des laits hypoallergéniques par une hydrolyse importante des protéines de lait de vache, selon un procédé thermique, ainsi qu'une hydrolyse enzymatique. Cependant, la présence de traces de lactose ainsi qu'une fraction lipidique comprenant 40 à 55 % de triglycérides à chaîne moyenne assurent une meilleure digestion. Ces préparations (Alfaré[®], Gallia gène progress[®], Nutramigen[®], Pepti-junior[®]) sont essentiellement indiquées dans les troubles de la digestion et/ou de l'absorption (grêle court, mucoviscidose, cholestase...), dans les allergies aux protéines de lait de vache, ou en cas de diarrhée persistante ou récidivante chez le nourrisson âgé de moins de 3 mois.

Lait acidifiés

Les laits, épaissis ou non, acidifiés sont principalement indiqués en cas de coliques des nourrissons. Ces préparations (Guigoz Transit[®], Gallia Calisma[®], Gallia Lactofidus[®], Gallagest premium[®], Nidal Pelargon[®]) sont enrichies en ferment lactiques qui augmentent l'acidité et facilite la digestion des protéines et du lactose. Le ferment utilisé présente une propriété lactasique qui assure l'hydrolyse du lactose en glucose et en galactose. Ensuite, le glucose est métabolisé en acide lactique, responsable du goût légèrement acide donné au lait. La lactase impliquée dans ce processus de dégradation enzymatique facilite l'hydrolyse du lactose et permet ainsi la diminution du taux de lactose dans le côlon, source de ballonnements et de douleurs coliques. Ces laits ne doivent pas être utilisés en première intention et ne doivent pas être conseillés de façon systématique

chez tous les nourrissons présentant des troubles digestifs. En cas de régurgitations modérées sans retentissement pondéral majeur, les laits acidifiés peuvent être épaissis après ajout d'un mélange d'amidon de pomme de terre et de maïs.

Lait appauvris en lactose

Les laits appauvris en lactose sont indiqués en cas de diarrhées aiguës, de maladies cœliaques associées à une diarrhée persistante, et dans les cas d'intolérance au lactose. Utilisées de façon inopportun, ces préparations (Al 110[®], Diargal[®], Diarigoz[®], HN25[®], Diarinova[®]) peuvent conduire à l'introduction de nouveaux allergènes pouvant être délétères si la diversification alimentaire n'est pas commencée.

Lait pour prématurés et nouveau-nés de faible poids de naissance

Les laits proposés aux prématurés et aux nouveau-nés de faible poids de naissance (Pégallia[®], Pégui-goz[®], Prénidal[®], Prémilumel[®], Préaptamil[®], Prémodilac[®]) sont des préparations plus énergétiques afin de nourrir ces enfants qui ont en commun une immaturité physiologique et une croissance très rapide. Ainsi, on retrouve dans ces laits des triglycérides à chaînes moyennes qui ne représentent que 40 % des lipides totaux, 0,5 à 1,2 g/100 kcal d'acide linoléique et des acides gras à longues chaînes dont la proportion est variable. Chez ces enfants, une supplémentation en L-carnitine, taurine et vitamine E peut également être conseillée. ▶

Quand la pharmacie se fait auditer

L'audit fait partie de la démarche qualité. Demandé par la pharmacie d'officine, il est réalisé par un auditeur, idéalement pharmacien. Intervenant dans l'entreprise, où il rencontre le titulaire et son équipe, l'auditeur évalue l'organisation mise en place ainsi que le service rendu. L'examen de la conformité aux recommandations permettra d'obtenir ou non la certification de l'officine. Récit d'une expérience.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - audit ; certification ; démarche qualité ; pharmacie d'officine ; référentiel

When the pharmacy is audited. The audit forms part of the quality approach. Requested by the community pharmacy, it is carried out by an auditor, ideally a pharmacist. The auditor visits the business, meeting the head pharmacist and their team and assessing the organisation in place as well as the service provided. The examination of the pharmacy's compliance with recommendations will determine whether or not it obtains pharmacy certification. This article presents the experience of one pharmacy which underwent an audit.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - audit; certification; community pharmacy; quality approach; reference framework

Dans un contexte où la profession toute entière est mobilisée dans une démarche qualité, une pharmacie d'officine a choisi de se faire auditer. Cette démarche fait suite à une réflexion des titulaires et de l'équipe officinale.

C'est un audit "à blanc" qui est prévu pour évaluer la mise en œuvre des standards du référentiel et apporter des conseils pour la bonne mise en œuvre de la démarche. L'audit de certification, réalisé par l'auditeur de l'organisme certificateur indépendant, a un rôle de vérification de la conformité à la norme, permettant de valider ou non la certification.

En premier lieu, l'auditeur, qui a pris rendez-vous en amont, se présente et demande à rencontrer le(s) titulaire(s) et le responsable qualité en toute confidentialité. Il évoque le déroulement de l'audit qui durera toute la matinée : une réunion d'ouverture, une partie "vérification documentaire" (présentation des documents demandés par la norme et le manuel qualité), une partie "terrain" pour contrôler la mise en œuvre par l'équipe et une réunion

de clôture destinée à faire le point avec le(s) titulaire(s) et le responsable qualité.

Réunion d'ouverture

♦ **L'auditeur rappelle qu'il faut être très attentif à distinguer la "qualité servie" (ce que l'officine propose objectivement) et la "qualité perçue" (ce que le client perçoit et trouve)** qui est subjective. L'officine met à disposition des produits, des services mais tous les clients ne le perçoivent pas forcément. Seule une évaluation externe, réalisée par un client mystère ou un auditeur, pourra mettre en évidence cet aspect.

♦ **La certification de l'ISO 9001 version 2008** porte sur le management de la qualité (rôle de chef d'entreprise). Les versions de la norme ISO 9001 antérieures à 2000 étaient basées sur le principe suivant : « *On écrit ce que l'on doit faire, on fait ce que l'on a écrit, et on prouve que l'on a bien fait ce que l'on a écrit.* » L'inconvénient majeur était la rédaction de très nombreuses procédures adaptées à des situations diverses, donc

un système très "administratif" et complexe, reposant sur la production de nombreux documents (procédures, protocoles, modes opératoires, documents d'enregistrement...).

Les versions 2000, puis 2008 suggèrent une approche différente. Il est question de "management de la qualité" ; la direction doit mettre en place une organisation permettant aux salariés de réaliser correctement les tâches demandées : « *On définit le niveau de qualification, de compétence, nécessaire pour tenir un poste, et on s'assure que les personnes tenant ce poste aient la qualification voulue.* »

Par conséquent, la documentation est réduite : un manuel qualité et seulement six procédures obligatoires (audit interne, maîtrise des documents, des enregistrements et maîtrise du produit non conforme, actions correctives et préventives), auxquelles s'ajoutent les procédures et documents d'enregistrement jugés nécessaires au bon fonctionnement et à la surveillance.

♦ **Cette évolution de l'assurance de la qualité vers le management**

Philippe VILLENEUVE
Pharmacien auditeur interne
ISO 9001

La Petite Bouchie,
87700 Aixe-sur-Vienne,
France

Adresse e-mail :
philippe.villeneuve.87@gmail.com
(P. Villeneuve).

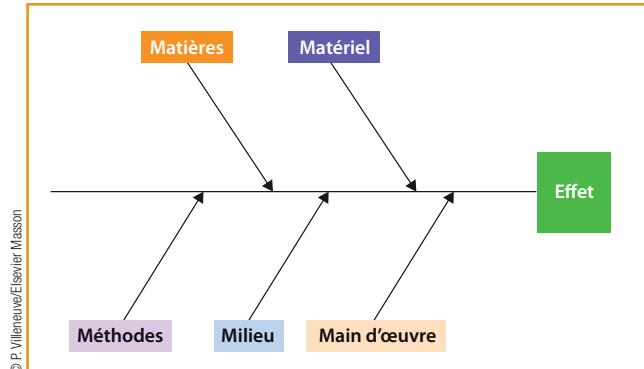


Figure 1. Diagramme d'Ishikawa.

de la qualité correspond au passage d'une logique où le respect de la procédure écrite garantissait la bonne exécution de la tâche et donc le résultat, vers une implication plus forte de la direction, qui met en place une méthodologie de travail permettant la bonne réalisation des tâches, et une motivation de chaque travailleur à réfléchir sur ses méthodes de travail et à proposer des améliorations.

Ceci s'approche de ce que les Japonais appellent « Kaizen », une démarche d'amélioration continue qui repose sur des petites améliorations faites au quotidien. Il s'agit d'une démarche graduelle et douce, qui s'oppose au concept plus occidental de réforme brutale du type « *on jette le tout et on recommence à neuf* » ou de l'innovation, qui est souvent le résultat d'un processus de réingénierie.

◆ **La bonne mise en œuvre de ce principe passe notamment par la définition d'objectifs stratégiques, et la mise en place d'outils et concepts**, comme la roue de Deming (cycle PDCA) [1] et les outils du TQM (gestion globale de la qualité) avec des réunions régulières permettant une optimisation du travail en équipe.

◆ **L'auditeur rappelle l'obligation de la traçabilité des actes pharmaceutiques** : il faut dorénavant apporter la preuve de la qualité du travail réalisé ; c'est la contrepartie du monopole pharmacologique.

Audit

À l'issue de ces rappels, l'auditeur commence la vérification documentaire et en profite pour contrôler la bonne mise en place de certains outils réglementaires.

Partie documentaire

◆ **La première vérification porte sur les outils de pilotage et sur le management de la qualité** : le projet d'entreprise et surtout les réunions d'équipe. Ce sont des outils auxquels le pharmacien d'officine n'est pas habitué, l'enseignement du management ayant été instauré récemment pour la filière officine à la faculté. De plus, le titulaire, présent au milieu de son équipe toute la journée, ne perçoit pas forcément l'intérêt de tenir une réunion, de faire un compte-rendu, etc.

La réunion d'équipe a pour but principal d'apprendre à travailler ensemble. Rassembler les salariés, régulièrement, c'est-à-dire environ tous les mois, permet de réfléchir et de définir la « meilleure façon de travailler » en fonction de l'officine, de sa situation, de son histoire, de son agencement, de son matériel, du degré d'implication de l'équipe et de l'attente de ses patients. Le diagramme d'Ishikawa (figure 1) ou l'analyse des causes (5 M) aboutissant à un effet illustre cette démarche.

En fonction de dysfonctionnements, réels ou potentiels, l'équipe définit une méthode optimale pour harmoniser ses pratiques et donc améliorer ses conditions de travail : moins de stress, plus de confort et plus de sérénité. C'est aussi l'occasion, pour un collaborateur, de présenter la formation qu'il a suivie en externe par exemple. Il est important que cette réunion rassemble le maximum de salariés et donne lieu à la rédaction d'un compte-rendu qui assure la traçabilité de cette réflexion commune.

◆ **L'auditeur contrôle ensuite la bonne mise en place des outils de ressources humaines**.

Cette entreprise ne peut fonctionner efficacement, surtout en période de crise, que si les tâches et responsabilités de chacun, et donc les délégations indispensables, sont clairement définies et formalisées. C'est le « qui fait quoi », qui va permettre de s'assurer que chaque tâche est réalisée correctement, en temps et en heure, et une seule fois par la bonne personne. Cette réflexion doit également intégrer la gestion des compétences et de la « continuité de l'activité » : que faire en cas d'absence non programmée ? Un entretien individuel annuel permet d'échanger sur les améliorations possibles de l'organisation du travail individuel mais surtout de déterminer les besoins de formation du salarié et de vérifier la validation de son développement professionnel continu (DPC), obligatoire pour les pharmaciens comme pour les préparateurs.

◆ **L'auditeur contrôle également l'affichage social obligatoire et le respect de la mise en place du document unique d'évaluation des risques professionnels**, obligatoire depuis 2001 dans toutes les entreprises. Il s'agit de déterminer les risques d'accident et de mettre en place des actions efficaces, l'employeur ayant une obligation de résultat en ce qui concerne la santé et la sécurité des salariés.

Partie « terrain »

◆ **À ce niveau, un certain nombre de points** sont vérifiés par l'auditeur. Il rappelle, par exemple, les risques d'incendie et vérifie la présence, l'accessibilité et le contrôle annuel des extincteurs, de la porte automatique et du circuit électrique. Dans l'espace client, il vérifie l'accessibilité aux personnes à mobilité réduite et la présence de l'affichage obligatoire (Commission nationale de l'informatique et des libertés [CNIL], prix des médicaments, vidéo-surveillance...). Il porte une attention particulière à la présentation des médicaments et au rayon libre

accès. Les actions mises en place afin d'assurer le respect de la confidentialité sont ensuite étudiées : poste à l'écart, espace de confidentialité, musique de fond, etc.

♦ **L'implication de l'équipe dans la démarche ainsi que la bonne exécution** de la réception des commandes, du respect de la chaîne du froid (réception, stockage, information patient), de la réalisation des préparations ou de leur soustraitance, dans le respect des bonnes pratiques de préparation (BPP), sont également évaluées. Concernant le respect des BPP, l'auditeur se concentre sur la traçabilité des produits qui rentrent avec le registre des matières premières et de ceux qui sortent avec les fiches de préparation. Le pharmacien engage sa responsabilité en libérant les matières premières et les préparations.

♦ **La traçabilité des actes pharmaceutiques** est ensuite vérifiée : gestion des produits non conformes, retrait de lots décidé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), traçabilité des appels téléphoniques ou désinfection du matériel médical. Chaque officine peut avoir des méthodes de travail spécifiques mais cette notion de preuve est indispensable. La qualité de la prise en charge des patients sans ordonnance doit avoir fait l'objet d'une réflexion commune afin de définir et surtout d'harmoniser les interventions auprès des clients au sein de l'équipe.

♦ **Pour finir, l'auditeur analyse les outils d'évaluation mis en place par l'officine.** L'audit permet d'« évaluer pour évoluer » et il est donc indispensable (ISO impose un audit interne). Plusieurs outils permettent de répondre à cette obligation : des auto-évaluations régulières, des clients mystère (proposés, par exemple, par le groupement, le grossiste...), le client qualité ordinal et/ou des enquêtes satisfaction patient puisque le but

principal de la démarche est la satisfaction du client (dans le cadre d'une meilleure prise en charge).

♦ **Il faut également apporter la preuve que l'officine est dans une démarche d'amélioration continue** et cela passe par le recueil des dysfonctionnements qui seront ensuite analysés collectivement (lors des réunions d'équipe par exemple) afin de trouver la meilleure façon de travailler pour les éviter ou en limiter les conséquences (actions correctives), bien qu'idéalement, il convient de mettre en place une action préventive. La mise en place d'outils de suivi d'indicateurs, dans un tableau de bord, permet de communiquer et de motiver l'équipe. En effet, « *on ne progresse que sur ce que l'on mesure* ».

Réunion de clôture

Lors de la réunion de clôture, l'auditeur récapitule tout ce qu'il a remarqué pendant son évaluation. Durant celle-ci, il ne s'est jamais retrouvé seul dans l'officine car il est important que chaque dysfonctionnement constaté fasse l'objet d'une confirmation immédiate par un membre de l'équipe afin que tout le monde soit d'accord et que ses constats soient incontestables. L'auditeur présente alors ses observations et les classe en trois catégories selon l'importance de la dérive par rapport au référentiel : écart majeur à la norme, écart mineur à la norme et voie de progrès.

♦ **L'écart majeur** est une disposition non-conforme vis-à-vis des référentiels pour laquelle la conséquence a été observée. Il s'agit d'un risque avéré. Il convient donc d'approfondir l'analyse du risque et de rechercher une solution le plus rapidement possible (balance du préparatoire non contrôlée annuellement, absence de documents légalement obligatoires, températures de l'enceinte réfrigérée non conforme 24 h/24...).

♦ **L'écart mineur** correspond à une disposition non-conforme

vis-à-vis des référentiels pour laquelle la conséquence n'a pas été observée. Il s'agit d'un risque potentiel, nécessitant à moyen terme la recherche d'une solution (par exemple, traçabilité non systématique des appels médecin, des premiers soins...).

♦ **La voie de progrès** (piste de progrès, voie d'amélioration...) correspond à des recommandations de l'auditeur qui permettent à l'entreprise de progresser, de s'inscrire dans la performance durable, dans l'excellence.

L'auditeur insiste sur le fait qu'il se concentre sur les points à améliorer mais que, grâce à la démarche, l'officine a déjà réalisé un gros travail d'amélioration de la qualité de la prise en charge des patients. Il souligne l'importance de s'évaluer régulièrement afin de se remettre quotidiennement en question et de « *chercher à atteindre la perfection* », sans tomber dans la sur-qualité qui est chronophage, coûteuse et surtout inutile pour le patient. L'auditeur rédigera un rapport d'audit qu'il communiquera rapidement et qui servira de base aux prochaines actions qualité. Si des écarts sont constatés, il faudra, dans un délai négocié en fonction de la gravité et de l'organisation de l'officine, que le titulaire puisse faire parvenir à l'auditeur les éléments nécessaires à la levée de ces écarts. Exceptionnellement, ce dernier pourra être amené à réaliser un contrôle sur place.

En conclusion

L'audit de certification est l'étape ultime de la démarche garantissant la qualité du travail réalisé par l'équipe. Des points d'étape réguliers (autoévaluation, clients mystère et surtout audits complémentaires) permettent à l'officine de se situer dans l'avancement de sa démarche et surtout par rapport au niveau final demandé. ►

Référence

[1] Frullani Y. La qualité de l'officine : un enjeu d'avenir. Act pharm. 2014;540:40-5.

Pour en savoir plus

- Programme qualité. www.ordre.pharmacien.fr/Nos-missions/Assurer-le-respect-des-devoirs-professionnels/Programme-qualite

Déclaration d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

L'accompagnement nutritionnel d'un patient présentant une fatigue chimio-induite

La fatigue est un effet secondaire très fréquent des traitements anticancéreux, avec un retentissement important sur l'état nutritionnel et la qualité de vie. De plus en plus abordée par les patients, elle mérite une prise en charge globale précoce.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - asthénie ; cancer ; chimiothérapie ; fatigue ; recommandation nutritionnelle

Caroline BATTU
Pharmacien

76 rue Victor-Gelu,
83000 Toulon, France

La fatigue est un effet secondaire très fréquemment lié aux traitements anticancéreux, la chimiothérapie n'y échappant pas. Elle touche plus de deux patients sur trois¹.

Souvent sous-estimée car considérée comme une conséquence inévitable de la maladie et du traitement, l'asthénie reste encore insuffisamment prise en charge. Elle entraîne des difficultés à s'investir comme avant en cuisine [1], une diminution de l'appétit, de l'état nutritionnel et donc un manque d'énergie.

Les principaux enjeux

Afin d'accompagner l'amélioration de la qualité de vie des patients, il est fondamental de les encourager à verbaliser sans *a priori* la fatigue ressentie, et prodiguer des conseils adaptés et compréhensibles leur permettant de mieux vivre avec cette asthénie. Une alimentation équilibrée est incontournable pour apporter l'énergie nécessaire à l'organisme, lutter contre la fatigue et affronter la maladie.

Mieux comprendre une fatigue chimio-induite

« Je n'ai pas le souvenir d'avoir été aussi fatiguée après une journée de travail ou une activité physique intense... » ; « Avant la maladie, une bonne nuit de sommeil réparaît tout... ».

♦ **La fatigue ou l'asthénie liée au cancer** se traduit par un affaiblissement général de l'organisme, une sensation d'épuisement chronique (perdurant des semaines), un besoin inhabituel de repos (disproportionné par rapport à l'effort réalisé), une capacité de récupération diminuée et un manque d'énergie. Contrairement à la fatigue ressentie par un individu sain (suite à une journée de travail, un effort physique ou intellectuel), elle est plus importante, plus pénible, persistante, récurrente sans effort particulier, une nuit de sommeil ne constituant pas un repos récupérateur. Invalidante,

elle affecte fortement la vie personnelle, familiale ou sociale [2-5].

♦ **Cette lassitude physique et morale non soulagée par le repos est ressentie différemment d'une personne à une autre**, aussi bien en termes d'intensité et de fréquence, que de durée. Elle se manifeste par des difficultés à effectuer des activités physiques quotidiennes simples, une diminution d'énergie, une exténuation, une anhédonie (envie de ne plus rien faire), une irritabilité accrue, une nervosité, des troubles du sommeil, une somnolence diurne, des problèmes de concentration et de mémorisation, voire un état dépressif...

♦ **Les étiologies sont variées et intriquées** : le cancer lui-même et son évolution, les traitements spécifiques (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie, hormonothérapie, thérapies ciblées...), susceptibles de se cumuler selon les protocoles prescrits, certains effets secondaires des traitements : anémie (encadré 1), nausées, vomissements, mucite, infection... [6] À cette nomenclature s'ajoutent la douleur chronique et son traitement, la perte de poids, la réaction psychologique au diagnostic et au traitement, la prise en charge de la maladie (déplacements, hospitalisations, appréhension des examens et/ou des traitements), le stress, l'anxiété

Encadré 1. À propos de l'anémie [4,5]

L'anémie correspond à une diminution du nombre de globules rouges dans le sang. Elle entraîne une fatigue, une pâleur, des vertiges et un essoufflement. Elle peut être traitée par un apport en fer et en acide folique, voire par une transfusion de globules rouges ou une injection d'érythropoïétine (favorisant leur production) en cas d'anémie sévère. Une baisse concomitante des globules rouges, des globules blancs, polynucléaires neutrophiles ou lymphocytes ainsi que des plaquettes est source de fatigue supplémentaire.

Adresse e-mail :
caroline.battu@orange.fr
(C. Battu).

Notes

¹ Onco 94 Ouest, réseau ville-hôpital de cancérologie du Val-de-Marne ouest (94), a pour objectif de contribuer à l'amélioration de la qualité de la prise en charge en ville des patients atteints de cancer et/ou nécessitant des soins palliatifs, tout en améliorant les pratiques professionnelles. Son action est déterminante dans l'accompagnement des professionnels et la prise en charge pluridisciplinaire des patients. Il propose des fiches à destination des malades, des livrets de recommandations, des brochures de l'Institut national du cancer (INCa). www.onco94.org/site/index.php?option=com_content&task=view&id=187&Itemid=48

² "Vite fait, Bienfaits®" est un site sur lequel l'Institut polytechnique LaSalle Beauvais (60), qui effectue des recherches translationnelles avec des groupes de patients depuis 2010, livre des solutions (recettes, conseils culinaires...) pour redonner envie aux patients de cuisiner pendant un cancer, malgré les effets secondaires dus aux traitements anticancéreux, en optimisant les apports nutritionnels quotidiens tout en conservant le plaisir de manger et de partager un repas en famille. Une application Smartphone gratuite est maintenant téléchargeable. <http://vite-fait-bienfaits.fr>

³ Le Réseau national alimentation cancer recherche (réseau NACRe) est un réseau de laboratoires de recherche publique engagés dans le domaine Nutrition et cancer. Grâce à la mise en commun des moyens de recherche et des compétences, le réseau a pour objectif d'améliorer la connaissance des relations entre facteurs nutritionnels et cancers, dans une finalité de prévention. www6.inra.fr/nacre/Pendant-le-cancer

et ses thérapeutiques, les troubles du sommeil, le manque d'exercice... Il n'est alors pas surprenant que l'état nutritionnel des personnes atteintes (conséquence d'une diminution de production de nutriments par l'organisme, d'une augmentation des besoins énergétiques [tumeur, infection] et d'une diminution de l'absorption de sources énergétiques) soit menacé [3,4].

◆ **La fatigue chimio-induite peut varier selon le type de chimiothérapie, la durée du traitement et le protocole.** Elle s'intensifie dans les quatre à dix jours suivant les cures, avec une diminution progressive jusqu'à la cure suivante. Les patients évoquent une fatigue allant crescendo (effet cumulatif des produits). L'asthénie peut perdurer jusqu'à plusieurs mois après la fin du traitement [4].

◆ **La prise en charge de la fatigue est symptomatique** et, selon l'Association francophone pour les soins oncologiques de support, repose sur quatre piliers : favoriser les techniques d'économie d'énergie, l'approche médicamenteuse et psychologique ainsi que la réhabilitation physique, sans oublier une prise en charge nutritionnelle adaptée [6].

En pratique

« Maintenant, je suis exténuée même après avoir simplement préparé le repas. »

◆ **La fatigue chimio-induite est potentiellement prévisible** et doit donc être prise en charge de manière préventive ou dès son apparition [4]. Le pharmacien joue un rôle essentiel dans l'information des patients ainsi que dans la délivrance de conseils pendant et après un traitement de chimiothérapie.

◆ **Il doit avant tout rassurer le patient sur le fait que l'asthénie ne sous-entend pas une progression ou une récidive de la maladie¹** et lui expliquer les bénéfices qu'il peut retirer d'une alimentation adaptée pour éviter son aggravation. De la qualité et de la compréhensibilité de l'information délivrée dépendront en grande partie son acceptation, son observance et son efficacité.

L'accompagnement nutritionnel

La fatigue peut être inhérente à une dénutrition, elle-même source de désordres hydro-électrolytiques et de carences.

Recueillir des informations

◆ **Les patients hésitent à exprimer leur fatigue** qu'ils considèrent comme une conséquence inévitable de la maladie et des traitements, ce qui peut amener le pharmacien à évoquer ce sujet avec eux et à leur apprendre à reconnaître les symptômes de la fatigue pour adapter leur mode de vie. Il faut être systématiquement attentif aux diverses manifestations de la fatigue, même en



© Fotolia.com/Photographie.eu

Les patients hésitent à exprimer leur fatigue qu'ils considèrent comme une conséquence inévitable de la maladie et des traitements.

l'absence de plainte [6] : une morosité, une irritabilité, une anxiété, des troubles du sommeil, des activités quotidiennes minimalistes...

Il est aussi important d'encourager le patient à verbaliser (notamment auprès de son oncologue) ce qu'il ressent, avec quelle intensité et à quelle fréquence.

◆ **Il n'existe pas d'outils de mesure standard de la fatigue** [7]. Toutes les informations recueillies grâce à des questionnaires, une échelle visuelle analogique (EVA), l'échelle de fatigue révisée de Piper, de même que la tenue d'un carnet dans lequel sont notés la fatigue ressentie et son contexte, constituent des aides pour une meilleure prise en charge.

Il s'agit d'évaluer les répercussions de la fatigue sur la qualité de vie et les activités quotidiennes, le mode de vie du patient, ses conditions sociales et familiales, ses habitudes alimentaires, son indice de masse corporelle (IMC), la variation de son poids, sa vitesse d'amaigrissement et les prises alimentaires quotidiennes [8].

Veiller à intégrer la fatigue chimio-induite à la vie du patient et non l'inverse

◆ **Une écoute empathique** du vécu du patient, de ses craintes et de ses attentes est indispensable pour pouvoir l'accompagner à mieux vivre avec la fatigue, et l'orienter vers une consultation médicale et/ou vers d'autres professionnels de santé intervenant de façon adaptée tout au long du parcours de soins dans la prise en charge de la fatigue (massseurs kinésithérapeutes, ergothérapeutes, psychomotriciens, diététiciens, psychologues...) [4].

◆ **Le respect de mesures hygiéno-diététiques** participe également à la lutte contre la fatigue. Si le patient est convaincu qu'elles amélioreront son bien-être et voit sa confiance renforcée, il acceptera et suivra les conseils

Encadré 2. Quelques recommandations adaptées aux troubles² [4,9,10]**◆ Si la fatigue n'empêche pas de cuisiner, privilégier la rapidité et la simplicité :**

- « *Minimiser le temps passé en cuisine* » :
 - recommander des préparations culinaires, des bouchées réalisables en quelques minutes et consommables immédiatement ;
 - conseiller de cuisiner rapidement (30 minutes maximum) des plats en portions (verrines, petits moules ou ramequins), pouvant se conserver au frais et être consommés jusqu'à 2 jours après leur fabrication ;
 - délaisser les outils électroménagers au profit des ustensiles minimalistes (couteau à lame céramique peu lourd, épuchetomates...) ne nécessitant pas de long nettoyage ;
 - « *Faciliter la préparation des repas* » :
 - privilégier certains modes de cuisson rapides tels que le four à micro-ondes, qui respecte le profil nutritionnel des aliments, les technologies combinant micro-ondes et vapeur, ainsi que la cloche vapo-saveur® (une cuisson vapeur au four à micro-ondes peut aussi être reproduite en recouvrant l'assiette contenant les aliments à cuire d'un film alimentaire spécial cuisson sans le percer) ;
 - préparer les plats en position assise en disposant éventuellement un tapis en caoutchouc en dessous pour éviter qu'ils ne bougent ;

- ranger les objets utilisés fréquemment à proximité et à hauteur de poitrine.

◆ Si la fatigue empêche de cuisiner, conseiller des plats préalablement préparés :

- « *Anticiper la lassitude* » :

- encourager à cuisiner, les jours sans fatigue, en plus grande quantité, des plats en portions congélatables (mise en garde toutefois en cas de faiblesses immunitaires graves, de paresthésies), en vue d'être consommés les jours de grande fatigue sans envie de cuisine ;
- solliciter et accepter des aides extérieures en confiant la préparation des repas à l'entourage.

◆ Si la fatigue entraîne une perte d'appétit, recommander les petites portions consommables à toute température :

- « *Manger malgré le manque d'appétit au moment des repas* » :
 - fractionner l'alimentation et manger quand l'envie s'en fait sentir ;
 - conserver à portée de mains de petites collations ;
 - conseiller les plats pouvant se déguster à toute température (quiche, tarte, flan...) tels quels, sans avoir à les réchauffer, à toute heure, les jours de grande fatigue.

Références

[1] Pouillart P, Laroche C, Tiray A et al. Éducation culinaire de l'adulte traité pour un cancer. Nutripratique La revue de nutrition pratique. 2015;29:216.

[2] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: cancer-related fatigue v.1.2013.2013. www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf

[3] Fatscher S. Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein. [Thèse diplôme d'État de docteur en pharmacie] Rouen: UFR de médecine et de pharmacie de Rouen; 2013.

[4] Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC). Guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches. Avril 2005. www.e-cancer.fr/en/component/docman/doc_download/9479-fatigue-et-cancer

[5] Institut National du Cancer : Fatigue et cancer. Décembre 2009. www.e-cancer.fr/cancerinfo/qualite-de-vie/fatigue/fatigue-et-cancers

[6] Association francophone pour les soins oncologiques de support (Afsos). Référentiels interrégionaux en soins oncologiques de support. Fatigue et cancer. Décembre 2010. www.afsos.org/IMG/pdf/fatigue_et_cancer.pdf

[7] Institut national du Cancer. Décrire sa fatigue. www.e-cancer.fr/en/cancerinfo/qualite-de-vie/fatigue/descrire-sa-fatigue

[8] By MA. Fatigue et cancer. Novembre 2013. http://onco.centre.org/wp-content/uploads/Journ%C3%A9e-AFSOS-2013_R%C3%A9sum%C3%A9-A9f%C3%A9rentiel-fatigue_M-A.-By.pdf

[9] Pouillart P. Le comportement alimentaire et la consommation de produits laitiers dans l'alimentation des patients traités pour un cancer. Institut Polytechnique LaSalle Beauvais. www.lasalle-beauvais.fr

formulés. La réappropriation de l'acte et de l'espace culinaires représente une composante essentielle pour optimiser le bénéfice des traitements médicaux tout en conservant un apport nutritionnel optimal et le plaisir de s'alimenter^{2,3}. Les repas, moments d'échange et de convivialité, sont aussi indispensables pour affronter la fatigue, maintenir de bons apports nutritionnels, le poids et le tonus durant la période de traitement [1].

Une alimentation variée et équilibrée

« *Je n'ai pas envie de passer du temps en cuisine. La préparation des repas est une véritable corvée et me fatigue.* »

L'alimentation doit être diversifiée, variée, équilibrée et respecter les besoins protéino-énergétiques de 25 à 30 kcal/kg/jour en péri-opératoire et de 30 à 35 kcal/kg/jour en oncologie médicale³.

Une alimentation adaptée en cas de fatigue

Rappeler aux patients les aliments les mieux adaptés, conserver un apport nutritionnel optimal et leur redonner envie d'aller dans leur cuisine sans y passer trop de temps sont des prémisses visant à améliorer leur qualité de vie et permettant de conserver une autonomie [4,9,10]. Il ne faut pas hésiter à les orienter vers des

professionnels de santé experts en nutrition en vue d'une prise en charge diététique personnalisée.

◆ **Les aliments riches en protéines (viande, poisson, œufs, produits laitiers) et en glucides (céréales, pâtes, fruits et légumes, boissons sucrées, miel),** sources d'énergie, doivent être conseillés. À titre d'exemples, il convient de favoriser l'association légumes-produits riches en protéines le midi et légumes-glucides (pommes de terre, riz, pâtes) le soir afin de limiter la fatigue.

◆ **Les préparations culinaires** peuvent être enrichies avec du jambon haché, du fromage râpé, des œufs, du lait ou de la crème fraîche.

◆ **Les herbes et plantes aromatiques apéritives** apportent de la saveur aux aliments et éveillent l'appétit : le houblon, la gentiane jaune (attention à leur saveur amère), préférentiellement le fenugrec, la cardamome, les baies de goji, les cranberries ou encore la sauge (sauf chez la femme sous hormonothérapie)². Toutefois, en raison de leur action stimulante sur l'ovulation, les feuilles de sauge sont contre-indiquées lors d'un cancer hormono-dépendant (cancer du sein).

◆ **Boire quotidiennement au minimum 2 litres de liquide** (eau, potages, soupes, jus de fruits, infusions ou décoctions) permet d'aider l'organisme à éliminer les déchets sources de fatigue.

Références

[10] May-Levin F, Rossignol G, Simon M. Alimentation et cancer. Comment s'alimenter pendant les traitements ? Grand Public. Édition actualisée novembre 2010. La Ligue contre le cancer. www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/alimentation-cancer.pdf

Pour en savoir plus

- Centre de recherche et d'information nutritionnelles (Cerin). Améliorer l'alimentation des patients traités pour cancer – Témoignage Agnès Garmigny. www.cerin.org/la-une/ameliorer-alimentation-des-patients-traites-pour-un-cancer.html
- Hebbal A. Chimiothérapie : retrouver le goût de manger. www.allodocteurs.fr/actualites-sante-chimiotherapie-retrouver-le-gout-de-manger-9228.asp?1=1
- Pouillart P. Patients en chimiothérapie : comment leur redonner goût à la cuisine ? Le Nouvel Observateur 2012. <http://leplus.nouvelobs.com/contribution/527292-patients-en-chimiotherapie-comment-leur-redonner-gout-a-la-cuisine.html>
- Pouillart P. Comment ne pas perdre l'appétit durant une chimiothérapie. www.allodocteurs.fr/se-soigner/traitements-du-cancer/chimiotherapie/comment-ne-pas-perdre-l-039-appetit-durant-une-chimiotherapie_15723.html



Bouchées moelleuses aux baies de goji.

◆ **En cas de fatigue importante, des compléments nutritionnels oraux peuvent être prescrits par le médecin** si l'alimentation du patient ne permet pas de couvrir ses besoins nutritionnels. Ils complètent ainsi l'alimentation en apportant des protéines, de l'énergie, des vitamines et des minéraux, préviennent la perte de poids et la dénutrition. Ils existent sous différents arômes et textures. Prêts à l'emploi, ils sont à consommer préférentiellement à distance des repas, mais peuvent aussi être incorporés dans des recettes [10], constituant ainsi une aide sans pour autant négliger l'approche culinaire spécifique qui conserve un lien social avec l'entourage.

Des recommandations adaptées à la fatigue

Quelques solutions simples peuvent permettre de retrouver le plaisir de partager un repas ou l'envie de manger une petite portion rapidement² (encadré 2).

Quelques astuces supplémentaires

◆ **En cas d'irritation buccale associée**, il est conseillé de passer les agrumes acides (citron), quelques secondes au four à micro-ondes pour casser leur acidité (et libérer accessoirement plus de jus) tout en profitant de leurs avantages stimulants².

◆ **Fatigue et perte d'appétit sont intimement liées**. Étant donné que le goût sucré est souvent plus apprécié que le salé, recommander des mariages gustatifs sucrés-salés pour redonner plaisir à manger, en évitant de ne consommer que des desserts. Il convient de penser aux produits à la saveur douce et/ou sucrée (potimarron, betterave, carotte...)².

Remerciements

L'auteur remercie le Docteur Philippe Pouillart, enseignant chercheur en pratique culinaire et santé, Institut Polytechnique LaSalle Beauvais (60), pour la relecture de cette fiche, son expertise, le partage de son savoir et de son savoir-faire.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Suggestions de recettes

◆ **Bouchées moelleuses aux baies de goji²**. Temps de préparation : 10 minutes. Cuisson : 15 minutes. Ingrédients (10 à 15 bouchées) : 1 œuf, 50 g de cassonade, 55 g de farine, 55 g de beurre, un tiers de sachet de sucre vanillé, 7 cL de lait, 30 g de baies de goji séchées (environ 8 par muffin).

Préchauffer le four à 180 °C (thermostat 6).

Dans un saladier, mélanger la farine, le sucre, la levure et le sucre vanillé. Faire un puits au centre et y déposer l'œuf. Incorporer à la pâte le beurre et le lait. Commencer à mélanger. Mettre environ huit baies de goji par moule (beurré si nécessaire). Verser la préparation dans les moules à muffins. Mettre le tout au four 15 minutes à 180 °C.

◆ **Smoothie aux cranberries²**. Temps de préparation : 15 minutes. Ingrédients (quatre tasses) : 2 pommes, 1 kiwi, 3 oranges, 1 citron, 1 cuillère à soupe de cranberries moelleuses, 1 sachet de thé aux cranberries.

Infuser le sachet de thé noir aux cranberries dans 50 cL d'eau frémissante durant 5 minutes, puis laisser refroidir. Laver, éplucher les pommes, les agrumes et le kiwi. Mixer l'ensemble avec les baies moelleuses de cranberries et mélanger à l'infusion.

Une alimentation adaptée, un facteur de bonne santé

Aider le patient à gérer une fatigue chimio-induite et à améliorer sa qualité de vie, c'est à la fois adoucir cet effet indésirable iatrogène et l'accompagner pour réussir à optimiser l'organisation du quotidien, à garder de l'énergie pour des activités qui font plaisir, à poursuivre une activité professionnelle (dans la mesure du possible), à partager et savourer des repas en famille, entre amis... Il s'agit de rendre le patient acteur dans la gestion de la fatigue en instaurant de nouvelles habitudes de vie. Une alimentation équilibrée et variée, adaptée, prenant en considération les contraintes imposées par l'état de santé du patient et les traitements mais aussi ses goûts, est incontournable pour permettre à l'organisme d'affronter le cancer, lutter contre la fatigue et retrouver de l'énergie. ▶

Le bilan rénal

Le bilan rénal permet d'évaluer la fonction rénale, notamment chez les personnes âgées et avant l'instauration ou le suivi de certains médicaments, en particulier ceux à élimination rénale et/ou néphrotoxiques. Il permet également d'analyser l'efficacité de la dialyse. Une variabilité inter- et intra-individuelle des paramètres doit être prise en compte.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - bilan rénal ; clairance de la créatinine ; débit de filtration glomérulaire ; insuffisance rénale ; protéinurie ; urée ; urémie

Le bilan rénal comporte principalement le dosage de quelques éléments de base pour évaluer la filtration glomérulaire.

♦ **La créatinine** provient de la dégradation musculaire de la créatine. Celle-ci est nécessaire pour produire de l'énergie lors de la contraction musculaire ; sa transformation en créatinine est relativement constante et dépendante de la masse musculaire. L'élimination de la créatinine est presque exclusivement urinaire et la quantité éliminée quotidiennement dans les urines est fixe. Les dosages de la créatinine sanguine (créatininémie) et urinaire sont prescrits pour le diagnostic d'une altération de la fonction rénale et pour la surveillance des sujets insuffisants rénaux.

♦ **L'urée** est la principale forme d'élimination des déchets azotés à partir des protéines et des acides aminés. Elle est synthétisée dans le foie (qui peut augmenter et souvent diminuer la synthèse) lors de la dégradation d'acides aminés. Elle est ensuite secrétée dans le sang pour être excrétée par les reins dans l'urine. La concentration d'urée urinaire est le témoin des apports protidiques et le reflet de la fonction rénale lorsqu'elle est couplée au taux d'urée sanguine. Toutefois, l'urémie peut être influencée par l'apport alimentaire en protéines. C'est pourquoi, le dosage de la créatinine sanguine est privilégié afin d'évaluer la fonction rénale [1].

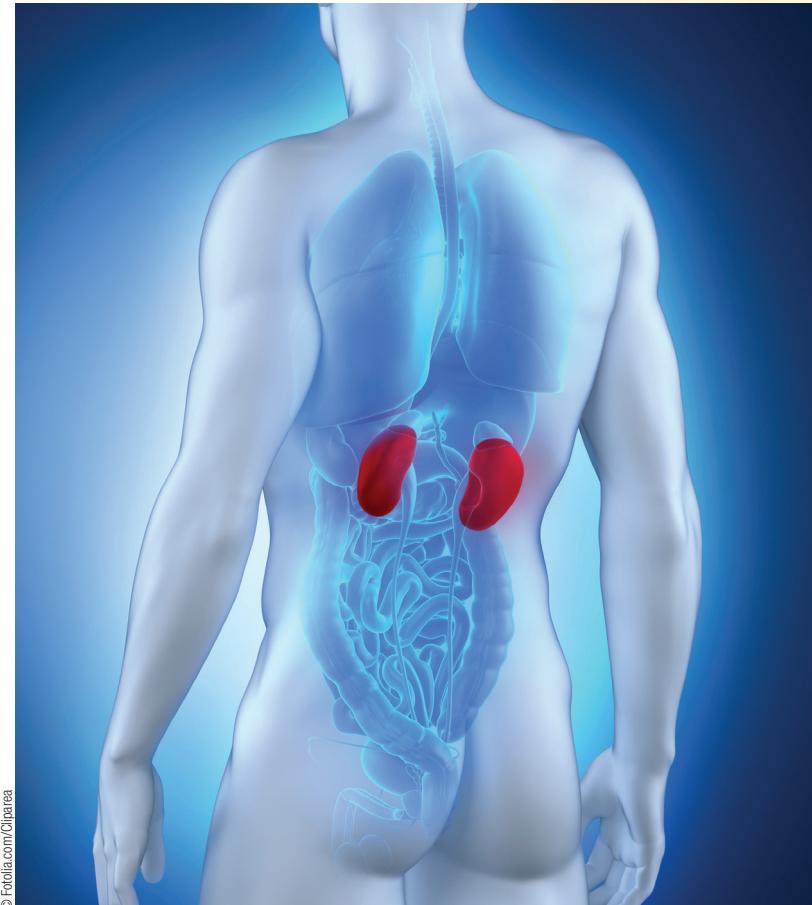
♦ **La clairance de la créatinine** est actuellement l'un des meilleurs marqueurs de la fonction rénale. La clairance de la créatinine sur 24 heures ou le calcul du débit de filtration glomérulaire permet d'évaluer la capacité de filtration des reins. Elle se calcule par différentes formules en utilisant la créatininémie, le poids, l'âge et le sexe du patient. Elle renseigne directement sur l'état fonctionnel du rein [2].

D'autres examens complémentaires peuvent être demandés afin d'évaluer la fonction rénale.

♦ **Le ionogramme sanguin** permet d'évaluer les fonctions du tubule rénal. Il mesure le taux dans le sang de certains ions : natrémie (Na^+), kaliémie (K^+), chlorémie

Stéphane BERTHÉLÉMY
Pharmacien

Pharmacie de Cordouan,
24 avenue de la République,
17420 Saint-Palais-sur-Mer,
France



Le bilan rénal donne des informations précises sur l'état des reins et leur bon fonctionnement.

(Cl^-), bicarbonatémie (HCO_3^-). En cas d'insuffisance rénale (IR), la kaliémie est augmentée. Les bicarbonates sont diminués dans les insuffisances rénales chroniques. La natrémie permet d'évaluer les mouvements d'eau.

♦ **La recherche de protéinurie** permet d'évaluer l'intégrité du glomérule rénal. Les protéines sont normalement non détectables dans les urines, mais leur recherche peut être effectuée et prescrite par le

Adresse e-mail :
sberthelemy17@wanadoo.fr
(S. Berthélémy).

Encadré 1. Valeurs usuelles du bilan rénal

- ◆ **Urémie** : 2,5-8,3 mmol/L ou 0,15-0,50 g/L.
- ◆ **Créatininémie** : 70-100 µmol/L ou 7,9-11,3 mg/L.
- ◆ **Clairance de la créatinine** : 80-120 mL/min.
- ◆ **Urée urinaire** : 200-500 mmol/24 h ou 12-30 g/24 h.
- ◆ **Créatinine urinaire** : 9-16 mmol/24 h ou 220 µmol/kg/24 h.
- ◆ **Ionogramme sanguin** :
 - sodium : 138-142 mmol/L ;
 - potassium : 3,6-4,5 mmol/L ;
 - chlore : 95-110 mmol/L ;
 - bicarbonates : 22-30 mmol/L ;
 - albumine sérique : 33-52 g/L.

médecin. Elle est réalisée par une bandelette réactive. En cas de résultats positifs, une protéinurie des 24 heures permet de mesurer de façon plus précise la quantité de protéines dans les urines. Si l'albumine passe dans les urines (albuminurie), la fonction rénale est perturbée. Ces examens sont demandés en particulier dans la recherche d'un syndrome néphrotique, dans le suivi du diabète ou encore lors du suivi de la femme enceinte pour dépister notamment une hypertension gravidique ou pré-éclampsie (encadré 1) [3].

Indications

Le bilan rénal donne des informations précises sur l'état des reins et leur bon fonctionnement. Il est donc important d'évaluer la fonction rénale [4] :

- chez les patients porteurs d'une anomalie rénale (protéinurie, hématurie, lithiasie, uropathie, infections urinaires récidivantes) ;
- dans le cadre du suivi d'une insuffisance rénale afin d'évaluer l'efficacité de la dialyse ;
- en cas de risque de maladie rénale avec des antécédents familiaux de néphropathie, mais aussi en cas d'hypertension artérielle, de diabète (surveillance de la néphropathie ou d'une insuffisance rénale du patient diabétique), de maladie athéromateuse ou systémique (lupus érythémateux disséminé...), d'insuffisance cardiaque ou hépatique, de goutte ou de cancer ;
- avant la prescription ou en cas de prise prolongée d'un médicament (certains exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle comme les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], les inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC] ou les sartans), surtout chez le sujet âgé (encadré 2) ;
- en cas d'anomalie extrarénale comme une anémie normochrome, normocytaire ou agénérative, des anomalies cliniques ou biologiques du métabolisme phosphocalcique (anémie de l'insuffisant rénal

chronique par diminution de synthèse d'érythropoïétine [EPO]) ;

- pour le suivi de traitements médicamenteux pouvant entraîner une insuffisance rénale organique (aminosides, vancomycine, aciclovir, valaciclovir, antirétroviraux, méthotrexate, cisplatine, certains immunosuppresseurs comme la ciclosporine) [1].

Réalisation

◆ **Les dosages sanguins** (urémie, créatininémie, ionogramme...) sont effectués par prélèvement d'un échantillon sanguin par ponction veineuse au pli du coude.

◆ **Les dosages urinaires** sont pratiqués sur un échantillon d'urines des 24 heures, notamment pour la recherche de la protéinurie. Pour le recueil des urines de 24 heures, certaines conditions strictes doivent être respectées :

- dans la soirée, il est recommandé de commencer à boire de l'eau ou des boissons aromatisées ; le thé et le café doivent être évités le jour du recueil des urines ;
- à 7 heures, il est conseillé d'uriner et de jeter ces urines ;
- dans la journée, il est nécessaire de poursuivre une alimentation et une activité normales sans oublier de boire au moins 1,5 L d'eau ;
- lors de cette journée et jusqu'au lendemain matin 7 h, toutes les urines émises devront être recueillies et ajoutées les unes aux autres dans le même flacon de prélèvement fourni par le laboratoire (avant d'aller à la selle, il est recommandé d'uriner d'abord dans le bocal) ;
- au lever, le lendemain matin, les urines sont recueillies dans le même flacon. Il convient de noter le temps exact écoulé depuis le début de l'épreuve la veille au soir (en principe 24 heures) et d'apporter le flacon contenant toutes les urines recueillies au laboratoire, sans oublier de signaler toute prise de médicaments car certains peuvent modifier les résultats.

◆ **La recherche de la protéinurie** s'effectue en trempant une bandelette réactive dans les urines.

Encadré 2. Fonction rénale du sujet âgé

Avant d'instaurer un traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM), il est indispensable d'évaluer la fonction rénale, plus particulièrement chez le sujet âgé de plus de 75 ans, en raison d'une augmentation du risque hémorragique :

- si la clairance de la créatinine est < 30 mL/min, l'utilisation des HBPM en traitement préventif est déconseillée et l'utilisation des HBPM à doses curatives est contre-indiquée ;
- si la clairance est comprise entre 30 et 60 mL/min, ce qui est fréquent chez la personne âgée, l'utilisation des HBPM à doses curatives est déconseillée.

Encadré 3. Le débit de filtration glomérulaire

Deux formules courantes permettent d'estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG).

♦ **La formule de Cockcroft et Gault** permet, de façon rapide, d'estimer la clairance de la créatinine et donne une estimation plus précise de la fonction rénale que la créatininémie isolée, car elle introduit deux éléments qui permettent d'approcher la masse musculaire : le poids et l'âge. Elle est couramment utilisée chez l'adulte entre 16 et 75 ans :

- $\text{clH} : 1,23 \times P \times (140 - \text{âge}/\text{créatininémie})$, H = homme ;
- $\text{clF} : 1,04 \times P \times (140 - \text{âge}/\text{créatininémie})$, F = femme.

L'âge est exprimé en années, le poids P en kg et la créatininémie en $\mu\text{mol}/\text{L}$. Le résultat est alors en mL/mn . La formule n'est pas utilisable aux âges et poids extrêmes.

♦ **La formule Modification of the Diet in Renal Disease (MDRD)** est actuellement préférée à la formule de Cockcroft et Gault, en particulier chez le sujet âgé ou en cas d'obésité, car elle a l'avantage de ne pas prendre en compte le poids du patient. Elle est mieux adaptée pour le suivi du patient insuffisant rénal, mais amène une sous-estimation chez un individu normal :

Débit de filtration glomérulaire en $\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2 = 175 \times \text{créatininémie} [\mu\text{mol}/\text{L}] \times 0,885 - 1,154 \times \text{âge} - 0,203 \times (0,742 \text{ si femme}) \times 1,21 \text{ si afro-américain.}$

♦ **D'autres formules d'estimation de la filtration glomérulaire** sont également utilisées, telles *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), mieux adaptée pour les valeurs normales et faisant intervenir sexe, ethnique et créatininémie.

Son résultat est quasi immédiat ; la bandelette change de teinte en cas de résultats positifs et s'interprète grâce à une gamme de couleurs fournie par le fabricant.

♦ **La protéinurie des 24 heures**, notamment lorsque la protéinurie à la bandelette est positive, est effectuée sur les urines de 24 heures. Elle permet de mesurer plus précisément la quantité de protéines dans les urines. Le résultat est exprimé en grammes/24 h.

♦ **L'évaluation de la clairance de la créatinine** peut s'effectuer avec un dosage sanguin de créatinine associée au recueil des urines des 24 h. Ce recueil est cependant contraignant. De ce fait, plusieurs formules ont été proposées pour estimer la filtration glomérulaire en fonction notamment de la créatininémie, de l'âge, du poids et du sexe du patient (encadré 3) [3].

Interprétation des résultats

♦ **Une augmentation de la concentration plasmatique de créatinine** est en corrélation directe avec une réduction de la fonction rénale. En temps normal, la créatininémie varie en fonction de la masse musculaire, de l'âge, du sexe et du poids du patient. La créatininémie est en moyenne plus élevée de 15 % chez les hommes que chez les femmes, supérieure chez les adultes très musclés et plus basse chez les enfants et les adolescents, le sujet âgé et pendant la grossesse (elle baisse alors autour de 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$).

Au cours d'une insuffisance rénale, la surveillance de la créatininémie permet de suivre la détérioration progressive de la fonction rénale. Au fur et à mesure de la progression de l'insuffisance rénale chronique, la créatininémie augmente et, inversement, la clairance de la créatinine décroît. Toute créatininémie $> 120 \mu\text{mol}/\text{L}$ chez un homme adulte (100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ chez la femme) et $> 100 \mu\text{mol}/\text{L}$ chez un homme âgé (80 $\mu\text{mol}/\text{L}$ chez une femme âgée) doit faire évoquer une altération de la

fonction rénale et impose de procéder à une mesure de la clairance pour la confirmer. Les causes d'insuffisance rénale chronique sont le plus souvent vasculaires (diabète, hypertension artérielle [HTA], artérite, coronopathie). Elles peuvent être la conséquence d'atteinte du glomérule (protéinurie associée) ou du tubule (par cause infectieuse ou iatrogène : analgésiques), de malformations urologiques ou de pathologie prostatique, d'une cause héréditaire (polykystose autosomique dominante) ou être associées à une maladie avec impact rénal (maladie auto-immune). Pour les causes d'insuffisance rénale aiguë, il faut citer des infections bactériennes (pyélonéphrite), une réduction du flux sanguin dans les reins due à un choc ou une déshydratation [5,6].

La créatininémie peut être augmentée de façon temporaire lors de lésions musculaires. Toute diminution de la masse musculaire (dénutrition importante, traitement corticoïde entraînant une fonte musculaire) et toute diminution significative des apports protéiques habituels entraîneront une diminution de la créatininémie.

♦ **Une augmentation de la concentration en urée** suggère une anomalie de la fonction rénale. Toutefois, les concentrations en urée peuvent croître quand l'apport protéique augmente. L'urée s'accumule dans le sang au prorata de la baisse de la filtration glomérulaire. Toute augmentation de l'urée n'est pas synonyme d'une insuffisance rénale chronique, mais à l'inverse une urée normale peut masquer une insuffisance rénale chronique chez la personne âgée dénutrie par exemple, ou chez un patient avec une insuffisance hépatocellulaire (diminution de la synthèse hépatique d'urée). Des augmentations de l'urémie peuvent être retrouvées dans les insuffisances rénales aiguës ou chroniques, dans l'hypercatabolisme azoté de la corticothérapie, provoquant une fonte musculaire, et dans les états infectieux.

Références

[1] Kubab N, Hakawati I, Alajati-Kubab S. Guide des examens biologiques. Collection Les Fondamentaux. 4^e édition. Rueil-Malmaison: Lamarre; 2006.

[2] Tsinalis D, Binet I. Appréciation de la fonction rénale : créatininémie, urée et filtration glomérulaire. Forum Med Suisse. 2006;6:414-9.

[3] Lab Tests Online®. Des informations publiques sur les examens de biologie médicale effectués par les professionnels du laboratoire. www.labtestsonline.fr

[4] Assurance maladie Ameli. Mieux connaître le diabète. Bilan rénal. www.ameli-sophia.fr/diabete/mieux-connaître-diabète/examens-de-suivi-recommandes/bilan-renal.html

[5] Tremblay R. Créatininémie élevée : que faire ? Le Médecin du Québec. 2002;37:47-51.

[6] Haute Autorité de santé (HAS). Guide du parcours de soins. Maladie rénale chronique de l'adulte. Février 2012. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf

[7] Haute Autorité de santé (HAS). Évaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Rapport d'évaluation technologique. Décembre 2011. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/rapport_dfg_creatininemie.pdf

[8] Haute Autorité de santé (HAS). Évaluation du rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique. Rapport d'évaluation technologique. Décembre 2011. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/rapport_albuminurie_creatininurie_2011-12-27_14-57-31_440.pdf

Remerciements

L'auteur remercie Véronique Annaix, maître de conférences des universités en biochimie, praticien hospitalier, Faculté de pharmacie d'Angers (49), pour sa relecture.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Encadré 4. Syndrome néphrotique et syndrome néphritique

◆ **Le syndrome néphrotique** est une anomalie de la filtration glomérulaire résultant d'une atteinte des capillaires glomérulaires. Il en découle, sur le plan biologique, une augmentation de la perméabilité des protéines (protéinurie > 3 g/24 h) et une hypoalbuminémie (hypoalbuminémie < 30 g/L). L'hypoalbuminémie induit une diminution de la pression oncotique vasculaire et entraîne, sur le plan clinique, des œdèmes, en particulier au niveau des membres inférieurs. Il peut survenir un épanchement pleural, un épanchement au niveau de l'abdomen ou encore du péricarde. Le syndrome néphrotique est qualifié de pur s'il n'est pas accompagné d'hypertension artérielle et/ou d'insuffisance rénale et

d'hématurie. Il peut également provoquer une augmentation des paramètres du bilan lipidique (notamment une augmentation du cholestérol sanguin) et une augmentation de la concentration d'α2 macroglobuline pour compenser la perte de pouvoir oncotique.

◆ **Le syndrome néphritique** est une maladie rénale due à l'inflammation des glomérules, entraînant un passage des protéines (protéinurie) et des hématuries (hématurie) dans les urines, une poussée d'hypertension artérielle et, souvent, une insuffisance rénale aiguë. Le syndrome néphritique débute brutalement, alors que le syndrome néphrotique est progressif. Il se caractérise aussi par une protéinurie < 3 g/24 h.

Une urémie augmentée peut également être due à une déshydratation, une pathologie entraînant une diminution du débit sanguin dans les reins comme un accident cardiovasculaire, un choc, un stress, un infarctus du myocarde récent ou encore toute pathologie provoquant une obstruction urinaire.

◆ **Le rapport urée/créatinine sanguine** peut être calculé afin de déterminer l'origine de concentration supérieure à la normale (N : entre 10/1 et 20/1). L'augmentation du rapport peut être due à une diminution du flux sanguin rénal comme lors d'une pathologie cardiaque ou une déshydratation. Il peut également être observé en cas de saignements gastro-intestinaux ou lors d'une alimentation riche en protéines. Le rapport est, en revanche, diminué en cas de pathologies hépatiques (diminution de la production d'urée ou en cas de malnutrition) [7].

◆ **Une diminution de la clairance de la créatinine** traduit une insuffisance rénale :

- une clairance comprise entre 60 et 89 mL/min signe une maladie rénale chronique si d'autres marqueurs d'atteinte rénale persistent plus de trois mois ;
- une clairance comprise entre 30 et 59 mL/min traduit une insuffisance rénale modérée ;
- une clairance comprise entre 15 et 29 mL/min annonce une insuffisance rénale sévère ;
- une clairance inférieure à 15 mL/min définit une insuffisance rénale terminale.

Un traitement par dialyse peut être proposé lorsque la clairance est < 10 mL/min [8].

La clairance de la créatinine peut parfois être augmentée au cours de la grossesse, d'un exercice physique intense et en cas d'alimentation hyperprotéinée. Certains médicaments comme les aminoglycosides (gentamycine), la cimétidine, le cisplatine et les céphalosporines peuvent, en revanche, diminuer la clairance à la créatinine. Les diurétiques sont susceptibles, quant à eux, de l'augmenter.

◆ **La protéinurie** est dite "physiologique" lorsqu'elle est inférieure 150 mg/24 h, elle est ensuite qualifiée de faible lorsqu'elle est inférieure à 1 g/24 h, moyenne lorsqu'elle se situe entre 1 et 3 g/24 h, et abondante quand est supérieure à 3 g/24 h.

Il peut s'agir d'une protéinurie bénigne isolée ; elle peut alors être fonctionnelle lors d'une fièvre, un exercice physique intense, un stress psychologique ou une exposition au froid. L'évolution est alors transitoire, disparaissant en 48 h.

Elle peut être idiopathique et transitoire, fréquemment retrouvée chez l'enfant et le jeune adulte.

La protéinurie orthostatique est, quant à elle, une protéinurie qui disparaît en position couchée, observée souvent avant l'âge de 30 ans.

Il est ensuite possible de distinguer différentes protéinuries :

- les protéinuries glomérulaires, les plus fréquentes (> 3 g/24 h), par altération de la perméabilité de la membrane basale glomérulaire, rencontrées dans le syndrome néphrotique, la glomérulonéphrite, le diabète ou l'éclampsie ;
- les protéinuries tubulaires (maximum 1 g/24 h), sans œdèmes, lors de pyélonéphrites chroniques, de polykystose rénale ou de tubulopathies congénitales ;
- la protéinurie avec hypoalbuminémie (< 30 g/L) et œdèmes, dans le cadre d'un syndrome néphrotique (encadré 4).

Immunosuppresseurs (2/2)

Les critères de choix thérapeutique dépendent de l'état physiologique des patients, de l'efficacité et de la tolérance du traitement immunosuppresseur. Une surveillance thérapeutique est envisagée avec la ciclosporine et le tacrolimus afin d'adapter la posologie. Les associations tacrolimus/ciclosporine et ciclosporine/sirolimus sont contre-indiquées. Le pharmacien est un maillon central et déterminant dans le suivi du traitement.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - antirejet ; ciclosporine ; greffe ; mycophénolate ; tacrolimus

Les immunosuppresseurs représentent aujourd'hui un traitement indispensable dans la prévention du rejet de greffe. Professionnel de santé de proximité, le pharmacien d'officine intervient en première ligne pour prodiguer les conseils adaptés au patient et s'assurer de la bonne observance du traitement [1].

Effets indésirables

Quelle que soit la famille de molécules utilisées, le risque infectieux lié à l'immunosuppression est très fréquemment rencontré.

Inhibiteurs de calcineurine

Les principaux effets indésirables relevés avec les inhibiteurs de calcineurine concernent le risque d'insuffisance rénale, d'hypertension artérielle, de tremblements et de lymphomes.

◆ **La ciclosporine** peut entraîner par ailleurs une atteinte hépatique (augmentation de la bilirubine, des phosphatases alcalines et des gamma glutamyl-transpeptidase [γ -GT]), une crise de goutte (hyperuricémie), un hirsutisme, une hypomagnésémie, une hypertrophie gingivale, une paresthésie et des œdèmes.

◆ **Le tacrolimus** peut, quant à lui, être responsable d'un déséquilibre du métabolisme glucidique conduisant à des hyperglycémies (40 % des patients) et d'une perte de l'acuité visuelle invalidante.

Inhibiteurs de mTOR

Les effets indésirables les plus fréquents des inhibiteurs de *mammalian target of rapamycin* (mTOR) sont une thrombopénie, une anémie, une hypokaliémie, une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie, des infections urinaires, des troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales et diarrhées), des arthralgies, des œdèmes, de l'acné... Par ailleurs, des cas de pneumopathies interstitielles ont été décrits sous inhibiteurs de mTOR, ainsi qu'une potentialisation d'une néphrotoxicité en cas d'association avec d'autres médicaments.

Antimétabolites

Les effets indésirables fréquemment décrits avec les antimétabolites sont liés à leur toxicité hématologique (leucopénie, thrombopénie, anémie, hypoplasie médullaire...). Ils sont dose-dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement. Des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhées), des cas d'hypersensibilité (fièvre, vertige, arthralgie, éruption cutanée...), des cholestases et alopécies réversibles sont également observés. Enfin, un risque accru d'hémopathies malignes est rapporté avec ces molécules.

Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses et appellent à la plus grande vigilance.

Inhibiteurs de calcineurine

Compte tenu du métabolisme hépatique par le CYP3A4 de la ciclosporine, plusieurs associations avec des induiteurs ou inhibiteurs enzymatiques sont déconseillées :

- l'hypéricine, contenue dans le millepertuis, et le bosentan, en raison de leur activité inductrice enzymatique ;
- l'amiodarone et le stiripentol, qui inhibent le métabolisme hépatique de la ciclosporine et risquent ainsi d'augmenter la concentration sanguine ;

À retenir

En cas d'association d'autres immunosuppresseurs avec la ciclosporine, il convient de les utiliser à des doses réduites afin d'éviter d'accroître le risque d'infection, de néphrotoxicité et de syndromes myéloprolifératifs. L'association tacrolimus et ciclosporine augmente la demi-vie de la ciclosporine et potentialise le risque de néphrotoxicité. Il convient donc de ne pas associer ces deux molécules et d'envisager un délai d'au moins 24 heures en cas de relais entre elles.

Série non classées

Immunosuppresseurs (1/2)

Immunosuppresseurs (2/2)

Topiques gastro-intestinaux

Sébastien FAURE*

Professeur des Universités

Nicolas CLERE

Maître de conférences

*Faculté de pharmacie,
Université d'Angers,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers, France

À noter

Le jus de pamplemousse, inhibiteur du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine, augmente la concentration plasmatique du sirolimus.

- la rosuvastatine, qui serait moins métabolisée, entraîne un risque de rhabdomolyse et de néphrotoxicité.

En raison de la néphrotoxicité de la ciclosporine, il convient de ne pas l'associer à d'autres molécules néphrotoxiques. De même, l'association avec des médicaments hyperkaliémiant (inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC], diurétiques épargneurs potassiques) est déconseillée en raison du risque majoré d'hyperkaliémie.

Un suivi particulier doit être envisagé en cas de prise de nifédipine du fait du risque d'hypertrophie gingivale potentialisé.

Les inhibiteurs de mTOR

En raison de leur métabolisme par le CYP3A4 et de leur transport par la P-glycoprotéine, différentes interactions médicamenteuses peuvent être constatées, notamment avec les inhibiteurs enzymatiques qui augmentent la concentration plasmatique du sirolimus ou les inducateurs enzymatiques qui la diminuent. Il n'est donc pas conseillé d'associer ces médicaments au sirolimus. Par ailleurs, il est préférable d'espacer les prises de sirolimus et de ciclosporine : le sirolimus augmente les concentrations et la néphrotoxicité de la ciclosporine, et cette dernière majore les effets hyperlipémiant et myélosupresseur du sirolimus.

De plus, il convient d'être prudent lors de l'administration d'un vaccin vivant atténué en raison de l'immunosuppression induite par les inhibiteurs de mTOR.

Les antimétabolites

L'azathioprine est contre-indiquée en cas de vaccination par des vaccins vivants atténus ou de prise d'allopurinol. Ce dernier inhibe la xanthine-oxydase et diminue donc l'élimination de la 6-MP, ce qui expose au risque d'agranulocytose. En cas d'association inévitale, il convient de diminuer la dose d'azathioprine d'au moins 25 %. En cas d'association avec le sulfaméthoxazole/triméthoprime, une potentialisation de la toxicité induite par l'azathioprine a été constatée.

Les anti-acides et les inhibiteurs de la pompe à protons diminuent l'absorption du mycophénolate mofétil, ce qui justifie d'espacer leurs prises d'au moins deux heures. De plus, l'association du mycophénolate à certains antiviraux (ganciclovir ou aciclovir) entraîne une majoration de l'insuffisance rénale justifiée par une compétition au

niveau de la sécrétion tubulaire, entraînant une augmentation de la concentration plasmatique de chacune des molécules.

Associations

Les immunosuppresseurs occupent une place importante dans le traitement de prévention du rejet de greffe. En l'absence de consensus établis, les protocoles thérapeutiques proposés sont basés sur une trithérapie associant une molécule de chacune des familles décrites avec au moins un corticoïde. Par ailleurs, une tétrathérapie peut être envisagée et, dans ce cas, elle associe à la trithérapie le basiliximab, avec une prise en charge exclusivement hospitalière. Le but de ces protocoles n'est plus de privilégier l'efficacité immuno-suppressive, mais plutôt la balance bénéfice-risque. Ainsi, l'utilisation des corticoïdes mais également des inhibiteurs de calcineurine doit être réduite.

Toutefois, en dépit de ces associations, il convient d'éviter le traitement simultané sirolimus/ciclosporine ou tacrolimus qui risque de potentialiser la toxicité rénale, et qui justifie l'arrêt des inhibiteurs de calcineurine, alors que l'évérolimus peut être utilisé en association avec la ciclosporine ou le tacrolimus.

Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique dépend, bien entendu, du médicament utilisé, mais peut également varier selon le type de greffe réalisée.

Les inhibiteurs de calcineurine

◆ **La dose initiale de cyclosporine** est, chez l'enfant et l'adulte, de 6 à 15 mg/kg/jour avec décroissance progressive vers les doses d'entretien comprises entre 2 et 6 mg/kg/jour. L'administration s'effectue en deux prises quotidiennes et les posologies sont à adapter sur la base d'un dosage régulier des concentrations sanguines de cyclosporine et du rapport bénéfice-risque.

◆ **La posologie du tacrolimus** est adaptée individuellement, en fonction de la tolérance, de l'évaluation clinique des signes de rejet et des concentrations sanguines résiduelles mesurées le matin avant la première prise de la journée. Chez l'adulte et l'enfant, la posologie initiale est comprise entre 0,1 et 0,3 mg/kg/jour en deux prises quotidiennes. La dose d'entretien doit être optimisée afin d'obtenir des concentrations plasmatiques comprises entre 12 et 15 ng/mL durant les deux à trois premiers mois, puis entre 8 et 10 ng/mL ensuite. La cyclosporine et le tacrolimus peuvent être utilisés seuls ou associés à des corticoïdes, et éventuellement à d'autres immunosuppresseurs, sauf le sirolimus. Un contrôle régulier de la créatininémie, de la pression artérielle et des métabolismes glucidiques et lipidiques doit être réalisé.

Les inhibiteurs de mTOR

◆ **Concernant le sirolimus**, pendant les deux à trois mois qui suivent la transplantation chez l'adulte, le schéma posologique usuel consiste en une dose de charge de 6 mg par voie orale, administrée dès que possible après la transplantation, suivie d'une dose de 2 mg une fois par jour. La posologie doit ensuite être adaptée individuellement afin d'obtenir des concentrations résiduelles dans le sang total comprises entre 4 et 12 ng/mL. Lors du traitement d'entretien, la posologie de sirolimus doit être ajustée pour obtenir des concentrations sanguines résiduelles comprises entre 12 et 20 ng/mL. Le sirolimus doit continuer à être associé à des corticoïdes. Il doit toujours être pris soit pendant, soit à distance des repas. Lors de la phase d'initiation du traitement avec la ciclosporine, un délai de 4 heures entre la prise de ces deux médicaments doit être respecté afin d'éviter les fluctuations de concentration et les majorations d'effets indésirables. Les concentrations de sirolimus doivent être étroitement surveillées en cas d'insuffisance hépatique, et de prise ou d'arrêt d'inhibiteurs ou d'inducteurs enzymatiques. Le sirolimus n'est pas indiqué dans un protocole immunsupresseur chez les enfants.

◆ **La posologie initiale** d'évérolimus pour les patients transplantés rénaux et cardiaques adultes est de 0,75 mg deux fois par jour, à débuter dès que possible après la transplantation. La posologie de 1 mg deux fois par jour est recommandée pour la population de patients transplantés hépatiques, la dose initiale devant être administrée environ 4 semaines après la transplantation. La dose journalière d'évérolimus doit toujours être administrée par voie orale, en deux prises distinctes, soit toujours pendant, soit toujours en dehors des repas. Les données relatives à l'utilisation d'évérolimus chez l'enfant sont insuffisantes pour prétendre à une utilisation dans cette population.

Les antimétabolites

◆ **La posologie habituelle de l'azathioprine** est de 1 à 3 mg/kg/jour, et doit être adaptée en fonction de la tolérance. Il n'existe pas d'adaptation posologique pour traiter les enfants.

L'azathioprine est souvent prescrit en association avec un corticoïde et un autre immunsupresseur. Il est conseillé de le prendre pendant les repas en une à trois prises. La voie intraveineuse peut être envisagée en cas d'impossibilité de prise orale.

◆ **En cas de transplantation rénale, le mycophénolate mofétil** doit être initié dans les 72 heures suivant la greffe. La dose recommandée est de 1 g deux fois par jour. Chez l'enfant et l'adolescent, la dose recommandée est de 600 mg/m² par voie orale, deux fois par jour, avec une dose maximale journalière de 2 g. Chez l'enfant

âgé de moins de deux ans, les données d'efficacité et de tolérance ne sont pas suffisantes pour envisager une utilisation de cette molécule.

◆ **En cas de transplantation cardiaque**, la dose recommandée chez l'adulte est de 1,5 g deux fois par jour avec un traitement initié dans les cinq jours suivant la greffe. Aucune donnée n'est disponible pour l'enfant et l'adolescent.

◆ **En cas de transplantation hépatique**, le traitement est initié pendant les quatre premiers jours suivant la greffe, par voie injectable, puis un relais par voie orale est proposé dès que celui-ci peut être toléré. La dose recommandée est de 1,5 g deux fois par jour. Aucune donnée ne permet d'envisager un protocole chez l'enfant ou l'adolescent.

Conseils associés

◆ **L'observance du traitement immunsupresseur** constitue l'un des objectifs clés de la prise en charge. Ainsi, il convient de respecter l'horaire de prise et la posologie du traitement qui sont primordiales pour la réussite de la greffe.

◆ **Des analyses biologiques régulières** doivent être programmées en raison des nombreux désordres métaboliques induits par les immunsupresseurs, notamment pour évaluer les métabolismes glucidiques et lipidiques.

◆ **La surveillance des complications majeures** que sont, chez le patient greffé, des tumeurs, en particulier cutanées, et des atteintes cardiovasculaires doit être rappelée. Par exemple, l'application d'écran total lors de toute exposition au soleil, même minime, ainsi qu'un contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire peuvent constituer des objectifs prioritaires. Un risque accru de photosensibilisation est rapporté avec les inhibiteurs de la calcineurine.

◆ **En cas de fièvre ou de symptômes inhabituels**, il est conseillé de ne pas recourir à l'automédication et de privilégier une consultation médicale. Par ailleurs, il est préférable d'éviter tout contact avec des personnes malades ou contagieuses afin de limiter le risque infectieux.

◆ **En raison du métabolisme hépatique de nombreuses molécules**, la consommation d'aliments inducteurs (millepertuis) ou inhibiteurs (jus de pamplemousse) enzymatiques doit être proscrite. ▶

Référence

[1] Étienne-Selloum N, Faure S. Sciences du médicament : du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique. Tome 2. Issy-Les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.

Déclaration d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Évaluez-vous !

Ce QCM vous permet de vérifier les connaissances acquises à la lecture du numéro d'*Actualités pharmaceutiques*.

Sébastien FAURE
Professeur des Universités

Faculté de pharmacie,
Université d'Angers,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers, France

1. Parmi les affirmations suivantes la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?

- A** L'hydroxychloroquine est contre-indiquée avec la prise d'estrogènes
- B** L'hydroxychloroquine est indiquée dans le traitement de la lucite
- C** La prise d'hydroxychloroquine est compatible avec le port de lentilles de contact
- D** Le méloxicam est un anti-inflammatoire stéroïdien
- E** Le désogestrel dosé à 75 µg n'agit que sur la glaire cervicale

2. Mme V., 78 ans, souffre de lombalgie mécaniques suite à une chute. La radiographie met en évidence une fracture de la vertèbre L4.

- A** La décision d'instaurer ou non un traitement anti-ostéoporotique dépendra du résultat de l'ostéodensitométrie
- B** Forsteo® est remboursable dans cette indication
- C** Le risque de nouvelle fracture vertébrale est augmenté chez cette patiente
- D** La réalisation d'une ostéodensitométrie et d'un bilan biologique comportant un bilan phosphocalcique est souhaitable
- E** Il faudra dans tous les cas compléter la patiente en calcium et en vitamine D

3. M. Z., 55 ans, sous hormonothérapie pour un cancer de la prostate, s'est fracturé le col fémoral gauche.

- A** Il est nécessaire d'éliminer une éventuelle atteinte osseuse métastatique chez ce patient
- B** Une ostéoporose secondaire d'origine médicamenteuse est également possible
- C** Un bilan étiologique est toujours nécessaire à la recherche d'une cause d'ostéoporose secondaire
- D** Prolia® peut avoir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication
- E** Forsteo® serait une bonne option

4. Mme B., 70 ans, a démarré une corticothérapie orale (20 mg/jour) pour un à deux ans dans un contexte de pseudo-polyarthrite rhizomélique.

- A** Un traitement anti-ostéoporotique est indiqué
- B** La réalisation d'une ostéodensitométrie pourrait avoir une influence sur la décision thérapeutique
- C** L'ostéodensitométrie permettra de suivre l'évolution de la densité minérale osseuse avant l'instauration du traitement, puis à la fin de celui-ci
- D** Le traitement devra être maintenu pendant toute la durée de la corticothérapie
- E** Un bilan biologique vitamino-calcique initial est indiqué

5. Parmi les affirmations suivantes concernant l'ostéonécrose de mâchoire (ONM), la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?

- A** Elle concerne surtout les patients sous bisphosphonates intraveineux dans des indications cancérologiques
- B** Quelques cas sous Prolia® ont été rapportés
- C** Forsteo® induit un sur-risque d'ONM
- D** La survenue de cette complication est totalement exclue sous bisphosphonate oral
- E** La vérification de l'état dentaire est nécessaire avant l'introduction d'un traitement par bisphosphonate

6. Parmi les affirmations suivantes concernant l'ostéodensitométrie, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?

- A** Il s'agit d'une technique très irradiante
- B** Elle explore l'ensemble des paramètres expliquant la fragilité osseuse
- C** Elle doit être réalisée systématiquement chez toutes les femmes ménopausées
- D** Elle doit être réalisée à l'instauration ou lors du changement de traitement anti-ostéoporotique
- E** Elle a été supplantée par d'autres examens tels que le TBS (trabecular bone score)

7. Parmi ces traitements, lequel est un agent ostéoformateur pur ?

- A** Aclasta®
- B** Prolia®
- C** Optruma®
- D** Forsteo®
- E** Protelos®

8. Le(s)quel(s) de ce(s) traitement(s) a (ont) l'AMM dans le traitement de l'ostéoporose cortisonique ?

- A** Aclasta®
- B** Actonel®
- C** Prolia®
- D** Optruma®
- E** Forsteo®

9. Le(s)quel(s) de ce(s) traitement(s) a (ont) l'AMM dans le traitement de l'ostéoporose masculine ?

- A** Aclasta®
- B** Actonel®
- C** Prolia®
- D** Optruma®
- E** Forsteo®

Adresse e-mail :
sebastien.faure@univ-angers.fr
(S. Faure).

10. Parmi les affirmations suivantes concernant Forsteo®, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?

A Il est remboursé à partir de deux tassements vertébraux
B Il est contre-indiqué en cas d'antécédent de radiothérapie osseuse
C Il est remboursé pendant 18 mois de traitement continu
D Il peut être prescrit pendant plus de 24 mois
E C'est un médicament d'exception qui se prescrit en injections sous-cutanées quotidiennes

11. Lequel de ces traitements n'est pas contre-indiqué chez l'insuffisant rénal dès lors que la calcémie est surveillée ?

A Aclasta®
B Forsteo®
C Prolia®
D Fosavance®
E Protelos®

12. Parmi les affirmations suivantes concernant les vertiges dans la maladie de Ménière, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?

A Ils sont rotatoires, sans facteur déclenchant
B Ils ne durent que quelques secondes
C Ils durent quelques minutes à quelques heures
D Ils sont accompagnés d'un nystagmus

13. Quelles sont les caractéristiques d'un vertige paroxystique positionnel bénin (VPPB) ?

A Une durée de quelques heures
B L'association à une surdité
C Un vertige rotatoire positionnel
D Un nystagmus rotatoire à la manœuvre de Dix et Hallpike

14. Parmi les médicaments suivants, lesquels sont indiqués dans le traitement des vertiges ?

A L'aspirine
B L'acétyl-leucine
C La trimétazidine
D Le ginkgo biloba
E La bétahistine

15. Parmi les affirmations suivantes concernant le suivi thérapeutique pharmacologique (STP), la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?

A Le STP est la mesure précise et fiable de l'effet d'un médicament
B Chez un patient, une même dose entraîne la même exposition au cours du temps
C Le STP correspond à une adaptation individuelle de la posologie
D Un médicament soumis au STP a une meilleure relation concentration-effet pharmacologique que dose-effet
E Le STP consiste à doser, interpréter et ajuster la posologie

16. Parmi les médicaments suivants, lesquels sont de bons candidats à un STP ?

A L'amphotéricine B
B Les anti-hypertenseurs
C Les médicaments anti-vitamine K
D Les aminosides
E Les immunosuppresseurs (transplantation d'organe)

17. Parmi les propositions concernant les besoins nutritionnels du nourrisson, la(les)quelle(s) est(sont) exacte(s) ?

A L'apport en vitamines A, D, E, K doit être régulier
B Les préparations lactées pour nourrissons sont enrichies en L-carnitine
C Au cours de la première année de vie, les besoins protidiques de maintenance augmentent et les besoins de croissance diminuent
D La synthèse protéique est diminuée à la naissance et augmente durant la première année de vie
E L'immaturité rénale nécessite une alimentation à faible charge osmolaire

18. Parmi les propositions concernant l'allaitement artificiel, la(les)quelle(s) est(sont) exacte(s) ?

A Les laits appauvris en lactose sont contre-indiqués en cas de diarrhées aiguës ou maladie coeliaque
B Les laits antirégurgitations sont épaissis par de l'amidon de riz ou de maïs
C Dans les laits pour prématurés et nouveau-nés de faible poids de naissance, les triglycérides à chaîne moyenne forment la quasi-totalité des lipides totaux
D Les substituts de lait à base d'hydrolysats de protéines de lait de vache sont indiqués dans les troubles de la digestion/absorption, l'allergie aux protéines du lait de vache ou la diarrhée persistante/récidivante chez le nourrisson de moins de 3-4 mois
E Les laits hypoallergéniques ont subi une hydrolyse enzymatique permettant d'obtenir des acides aminés libres et des peptides de petits poids moléculaires

19. Parmi les affirmations suivantes concernant le bilan rénal, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?

A Les concentrations de créatinine sanguine varient en fonction de la masse musculaire
B Les concentrations de l'urée sanguine sont variables d'un individu à l'autre en fonction de l'apport alimentaire en protéines
C Une clairance à la créatinine < 15 mL/min signe une insuffisance rénale débutante
D Le patient doit être impérativement à jeun pour réaliser une protéinurie des 24 heures
E Le dosage de l'urée sanguine est préféré à celui de la créatinine pour détecter une anomalie de la fonction rénale

20. Parmi les affirmations suivantes concernant la prise en charge du patient greffé, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?

A Le traitement privilégie une trithérapie pouvant associer la ciclosporine au sirolimus

B Lors du traitement de fond immunsupresseur, la posologie moyenne du (des) médicament(s) immunsupresseur(s) doit être diminuée

C Au cours de l'induction de l'immunosuppression, il faut administrer des antiviraux aux patients

D Les corticoïdes sont à éviter en raison de leurs nombreux effets indésirables

E Au cours de l'induction de l'immunosuppression, il convient de privilégier le tacrolimus à la ciclosporine

Réponses au QCM du n° 548

1C, D, E. Vichy Célestins®, riche en sodium, et le jus de pamplemousse sont déconseillés. Le tacrolimus se prend à jeun ou au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après un repas.

2A, C, D. Le psoriasis évolue par poussées. Ses traitements sont locaux, puis systémiques. Sa physiopathologie, encore inconnue, fait appel à des phénomènes immunologiques.

3A, B, C, D. Les zones exposées aux frottements sont les plus touchées : coudes (et bord cubital de l'avant-bras), genoux, jambes, région lombosacrée, cuir chevelu et ongles.

4A, C, D. Sels de lithium, bétabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, interféron alpha et antipaludéens de synthèse sont incriminés dans le déclenchement d'un psoriasis.

5B, D, E. Le rhumatisme psoriasique touche environ 20 % des malades. Il peut précéder les lésions cutanées mais survient souvent plusieurs années après le début de la maladie. Non soulagé par le repos, il réveille le patient la nuit. Différents tableaux le caractérisent : mono-arthrite, polyarthrite et rhumatisme axial, évocateur d'une spondylarthrite ankylosante.

6A, C, D, E. Le patient doit se relaxer, utiliser quotidiennement une crème très hydratante et s'exposer au soleil. Il doit porter des gants pour faire la vaisselle et le ménage en présence d'un psoriasis des mains. Il ne doit pas se gratter, stopper son traitement dès les premières améliorations, fumer et boire de l'alcool.

7A, D, E. Les dermocorticoïdes, les analogues de la vitamine D₃ ou leur association (calcipotriol), les hydratants, les bains émollients, les dérivés de la vitamine A (tazarotére) et les kératolytiques sont les principaux traitements locaux du psoriasis.

8A, B, D, E. La photothérapie nécessite la prise d'un agent photodynamisant. Il est conseillé de porter des lunettes noires pendant les séances et durant les 8 à 10 heures, voire les 24 heures qui suivent. Il est recommandé aux femmes de prendre un moyen contraceptif. La photothérapie est remboursée.

9A, C, D. L'acitritéline est un traitement suspensif et de fond qui peut être associé à des traitements locaux. C'est un agent kératolytique dérivé de la vitamine A. Tératogène, il impose une contraception efficace deux ans après son arrêt.

10B, E. L'ustékinumab (Stelara[®]) est un anticorps monoclonal IgG₁ kappa entièrement humain qui se lie avec une forte affinité et spécificité à la sous-unité protéique p40 des cytokines humaines IL-12 et IL-23. Il est indiqué en cas d'échec des anti-TNF_α dans le psoriasis en plaques modéré à sévère et dans le rhumatisme psoriasique. Il est préférable de ne pas l'utiliser pendant la grossesse. Une intradermoréaction doit être réalisée avant l'instauration du traitement.

11B, C, E. Outre les biosimilaires, les nouvelles voies thérapeutiques englobent : les anti-IL-17 (sécukinumab, ixekinumab, brodalumab), les inhibiteurs de phosphodiésterase de type 4 (apremilast) et les inhibiteurs de la voie Janus Kinase (tofacitinib).

12A, B, D. La transmission du virus Ebola de l'animal à l'homme s'effectue le plus souvent par ingestion (consommation de viande de brousse mal cuite) ou par un contact étroit avec du sang, des sécrétions, des organes ou des liquides biologiques d'animaux contaminés au cours de la chasse. La transmission interhumaine, assez rare, concerne le personnel soignant ou la famille proche s'occupant d'un malade.

13A, D. La maladie à virus Ebola est l'une des maladies infectieuses humaines les plus graves (taux de mortalité d'environ 90 %). Une personne n'est

contagieuse que lorsqu'elle présente des symptômes de la maladie. Cinq souches du virus Ebola ont été identifiées.

14A, B, C, D, E. Les moyens pédagogiques destinés à former les pharmaciens sur les anticoagulants oraux directs sont : la formation pharmaceutique continue, les guides de prescription, les documents d'informations et le plan de gestion des risques mis en place par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, les revues médicales et pharmaceutiques, le e-learning (formation sur internet).

15A, B, D. Le ticagrélor (Brilique[®]) est un antiagrégant plaquettaire et le fondaparinux (Arixtra[®]), un agent antithrombotique inhibiteur synthétique et sélectif du Facteur X activé (Xa) disponible sous forme injectable.

16A, B, E. Les aliments et boissons riches en acides sont les agrumes, les sodas et le jus de tomate. En cas de contact régulier avec l'émail dentaire, ces acides peuvent l'attaquer et le dissoudre.

17A, E. Cinq à six portions de fruits et légumes et une hydratation optimale sont recommandées dans la pyramide alimentaire d'inspiration crétoise, quatre portions de glucides (6 à 8 g/kg/jour), trois portions de laitage, deux portions de protéines (1,2 à 1,5 g/kg/jour pour les sports d'endurance et 1,6 à 2 g/kg/jour pour les sports de force).

18A, B. La ciclosporine inhibe l'activité phosphatase de la calcineurine, prévenant ainsi toute induction de l'expression d'IL-2, inhibant la prolifération des lymphocytes T.

19D. La formule permettant de calculer l'indice de masse corporelle (IMC) est le rapport du poids exprimé en kg sur la taille au carré exprimée en centimètres.

20D. Une dénutrition survient lorsque la perte de poids est supérieure à 5 % en un mois ou à 10 % en six mois. Un sujet âgé doit manger au moins trois repas par jour.

Déclaration d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.